LIQUORBEFUNDE BEI 60 KONSEKUTIVEN PATIENTEN MIT MENINGOENZEPHALITIS ANHAND DES KRANKENGUTES DER NEUROLOGISCHEN UNIVERSITÄTSKLINIK MÜNCHEN AUS DEN JAHREN 1979 BIS 1982

ANNELIESE DOLLWETZEL

1984

Diss
München

Aus der Neurologischen Klinik der
Ludwig-Maximilian-Universität
München

Direktor: Prof. Dr. A. Schrader

LIQUORBEFUNDE BEI 60 KONSEKUTIVEN PATIENTEN MIT MENINGOENZEPHALITIS ANHAND DES KRANKENGUTES DER NEUROLOGISCHEN UNIVERSITÄTSKLINIK MÜNCHEN AUS DEN JAHREN 1979 BIS 1982.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Anneliese Dollwetzel
aus
München
1984

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. A. Schrader
Dekan: Prof. Dr. W. Spann
Tag der mündlichen Prüfung: 15.11.1984

INHALTSVERZEICHNIS Seite

1	EINLEITUNG	1
2	MATERIAL UND METHODIK	3
2.1	Einschlußkriterien	3
2.2	Sicherheitsgrade	4
2.3	Verlaufsparameter	10
2.3.1	Pleozytose	10
2.3.2	Zeitliche Kriterien	10
2.4	Schweregrade	11
2.5	Alter und Geschlecht	12
2.6	Erkrankungsbeginn	12
2.7	Restitution	13
2.8	Parameter der Liquoranalyse	13
2.8.1	Entnahmestelle und Erkrankungstag	13
2.8.2	Aussehen des Liquors	14
2.8.3	Erythrozyten	15
2.8.4	Proteingehalt	15
2.8.5	Eiweißfraktionen	16
2.8.6	Zellen	17
2.8.7	Zelldifferenzierung	18
2.8.8	Liquorglucose	18
2.9	Serologie	19
2.10	Immunglobuline	20
2.11	Frühjahr-Sommer-Meningoenzephalitis	21
3	ERGEBNISSE	23
3.1	Pleozytosegruppen	23
3.2	Meningoenzephalitidengruppen	24
3.3	Schweregrad	24
3.4	Alter und Geschlecht	26

3.5	Jahreszeitliches Verhalten	29
3.6	Restitution	29
3.7	Aussehen des Liquors	31
3.8	Erythrozyten	31
3.9	Proteingehalt	32
3.10	Eiweißfraktionen	43
3.11	Zellen	63
3.12	Zelldifferenzierung	76
3.13	Liquorglucose	85
3.14	Serologie	85
3.15	Immunglobuline	87
3.16	Frühjahr-Sommer-Meningoenzephalitis	87
4	DISKUSSION	101
5	ZUSAMMENFASSUNG	113
	LITERATUR	115

1 EINLEITUNG

Lymphozytäre Meningoenzephalitis ist das Zeichen einer Entzündung der Meningen und des Hirnparenchyms, die bei der primären Meningoenzephalitis meist durch die Viren selbst hervorgerufen wird, bei der sogenannten sekundären bzw. para- und postinfektiösen Meningoenzephalitis häufig eine durch den Erreger in Gang gesetzte Antigen-Antikörperreaktion darstellt [1,6,3,14,13,16]. Da das Gehirn bei der primären Meningoenzephalitis wie auch bei der para- und postinfektiösen Meningoenzephalitis unspezifisch reagiert, kann neuropathologisch allein nicht eindeutig zwischen primärer oder sekundärer Meningoenzephalitis unterschieden werden [14]. Als neuropathologische Kennzeichen für die akute diffuse Meningoenzephalitis werden von Iizuka [14] folgende Veränderungen beschrieben:

1. Lympho-, teilweise auch plasmozytäre Infiltrate in der Pia und im Parenchym,
2. mehr oder weniger hochgradiges diffuses Ödem in der weißen Substanz bis zur Ödemnekrose,
3. regressive Veränderungen der Nervenzellen,
4. nur leichtgradige oder auch fehlende Gliareaktion.

Die meisten Viren, die eine akute Infektion der ZNS verursachen, sind übliche Parasiten des Menschen. Von wenigen Ausnahmen abgesehen, kann deshalb die virale Meningoenzephalitis als eine ungewöhnliche Komplikation einer gewöhnlichen systemischen Infektion angesehen werden. Polio- und Arboviren verursachen, wenn das ZNS betroffen ist, klinisch signifikante Erkrankungen. Andere wie Mumps- und Herpesviren, die häufig als Ursache für triviale Erkrankungen infrage kommen, können bei ZNS-Beteiligung schwerste Erkran-

kungen hervorrufen. Wirt und Überträger für Entero-, Mumps- und Adenoviren ist der Mensch. Die Verbreitung dieser viralen Infektionen von Mensch zu Mensch geschieht über unterschiedliche Wege und wird von verschiedenen Umweltfaktoren beeinflußt. Tiere sind die Vektoren für die Viren, welche die lymphozytäre Choriomeningitis hervorrufen, und die verwandten Arenaviren, sodaß eine Infektion des Menschen von dessen Kontakt mit Tieren abhängt. Durch Bisse blutsaugender Insekten werden die Arboviren übertragen. Die Vermehrung dieser Arthropoden, ihre Empfänglichkeit für Viren und damit auch die Übertragung auf den Menschen werden von multiplen Faktoren determiniert. Der Versuch eines ätiologischen Nachweises verläuft häufig negativ, auch das klinische Erscheinungsbild der Meningoenzephalitiden zeigt keine Entität. So steht zur Untermauerung der Diagnose neben den technischen Untersuchungen noch die Analyse des Liquors zur Verfügung.

Aufgabe dieser retrospektiven Studie sollte sein, Abhängigkeiten der Liquorzusammensetzung von Zellreaktionen und zeitlichen Verläufen der Meningoenzephalitiden zu eruieren.

2 MATERIAL UND METHODIK

In die Studie aufgenommen wurden 60 Patienten, bei denen in den Jahren 1979 bis 1982 an der Neurologischen Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität die Diagnose Lymphozytäre Meningoenzephalitis gestellt wurde. Die Patienten waren zwischen 15 und 63 Jahre alt, 38 Patienten waren männlich und 22 weiblich.

Von 241 Liquoruntersuchungen von allen Patienten wurden 191 Liquores nach Verwertbarkeit ausgesucht. Diese Liquores wurden retrospektiv hinsichtlich ihres Verlaufes sowie in Bezug auf Alter, Geschlecht, Ausgang und jahreszeitliche Aspekte analysiert und dargestellt.

2.1 Einschlußkriterien

Als Einschlußkriterien wurden folgende Bedingungen gefordert:

1. Lymphozytäre Pleozytose im Liquor
2. Klinisches Bild
3. Funktionsstörungen im EEG
4. Nachweis virusspezifischer Antikörper im Liquor
5. Sektion

2.2 Sicherheitsgrade

Als diagnostische Kriterien der Lymphozytären Meningoenzephalitiden wurden drei Sicherheitsgrade definiert und die Patienten danach eingeteilt.

Sicherheitsgrade:

1. gesichert (SG 1)
2. wahrscheinlich (SG 2)
3. möglich (SG 3)

Sicherheitsgrad 1

Diagnose: Sektionsbefund und lymphozytäre Pleozytose oder
viraler Antikörpernachweis[1)] im Liquor oder Blut und lymphozytäre Pleozytose oder
schwere Lymphozytäre Pleozytose (> 1000/3 Zellen) im Liquor und Klinik (schwere Vigilanzstörungen, Anfälle)

1) Viraler Antikörpernachweis:
   1. Titeranstieg auf mindestens das Vierfache des Ausgangswertes.
   2. Nachweis von Immunglobulinen der Klasse IgM in Liquor oder Blut.

Sicherheitsgrad 2

Diagnose: deutliche lymphozytäre Pleozytose (100-1000/3 Zellen) und Klinik (ausgeprägte Sensibilitätsstörungen, schwere motorische Ausfälle, cerebelläre und EPMS-Störungen, Werkzeugstörungen)

oder

mäßige lymphozytäre Pleozytose (<100/3 Zellen) und Funktionsstörungen im EEG und Klinik (leichte Sensibilitätsstörungen, leichte motorische Ausfälle, diskrete cerebelläre und EPMS-Störungen, Hirnnervenausfälle)

Sicherheitsgrad 3

Diagnose: leichte bis mäßige lymphozytäre Pleozytose (<100/3 Zellen) und Klinik (leichte Sensibilitätsstörungen, leichte motorische Ausfälle, Hirnnervenausfälle)

oder

Funktionsstörungen im EEG und Klinik

Tabelle 1: Aufstellung der Patienten mit Sicherheitsgrad 1

Pat. Nr.	Zellen im Liquor	Diagnose
21	108	IgM-Antikörper gegen FSME im Serum
45	28	Sektionsbefund
46	117	IgM-Antikörper im Liquor u. Serum (FSME)
49	520	IgM-Antikörper im Liquor (FSME)
42	145	IgM-Antikörper im Liquor (Coxsackie B_5)
50	1840	Koma, Anfälle
58	1126	Koma, Anfälle
60	18	Koma, Anfälle, Obduktion

Um eine Reizpleozytose auszuschließen wurde in allen Tabellen jeweils nur der erste Liquor verwendet.

Tabelle 2: Aufstellung der Patienten mit Sicherheitsgrad 2

Pat. Nr.	Zellen/3 im Liquor	Klinik	EEG	Hirn-nerven
2	32	Deutl.cerebelläre u.sensible Störungen, Hemiparese	o.B.	3, 7
3	152	Deutl. sensible Störungen	path.	5, 6
4	1.020	Deutl. cerebelläre u. EPMS-Störungen	o.B.	-
5	336	Deutl.sensible Störungen, Hemiparese	path.	3, 9
6	460	Deutl.sensible Störungen, Hemiparese	path.	-
7	178	Deutl.cerebelläre Störungen	o.B.	7,8,9
8	790	Sensible motorische Störungen	o.B.	7
9	289	Deutl.sensible Störungen	o.B.	5,7,8
10	520	Aphasie	o.B.	-
13	56	Aphasie, Werkzeug, sensible u. motorische Störungen	path.	-
14	600	Sensible Störungen	path.	-
15	14	Parese, Ataxie	path.	6
16	468	leichte sensible Störungen, Aphasie	path.	-
17	219	Paraparese, sensible Störungen, Ataxie	path.	2, 5
19	114	Anfall	path.	-
20	290	Ataxie, EPMS Störungen, deutl. sensible Störungen	o.B.	2, 6
22	128	Paraspastik, EPMS u. cerebelläre Störungen	path.	-
23	1.712	Meningismus	schwer path.	-

Pat. Nr.	Zellen/3 im Liquor	Klinik	EEG	Hirn-nerven
25	25	Cerebelläre, sensible u. motorische Störungen	path.	7,3,4
27	1.888	Sensible, motorische u. Störungen, Vigilanzstör.	path.	7,6,3
28	692	Vigilanz u. sensible Stör., Ataxie, Psychosyndrom	o.B.	7
29	109	Sensible Störungen, Psychosyndrom	path.	7
30	27	EPMS Vigilanzstörung, Werkzeug, Psychosyndrom	path.	8
31	1.157	Vigilanzstörung	path.	7
32	322	Werkzeug, sensible, cerebelläre Störungen, Anfälle Psychosyndrom	path.	-
33	330	Psychosyndrom, Anfall	path.	-
34	115	Psychosyndrom, Anfall	path.	-
35	112	Deutl. Vigilanzstörung	path.	-
36	55	Plegie, Anfälle, Werkzeug u. Vigilanzstörungen	path.	-
37	540	Schwere sensible Störungen, Vigilanzstörung	o.B.	6
38	31	Schwere Vigilanzstörungen	path.	-
39	815	Schwere Vigilanzstörungen	path.	-
40	1.000	Psychosyndrom, Werkzeugstör.	o.B.	-
41	2.432	Vigilanzstörungen	path.	-
43	39	Psychosyndrom, schwere motorische u. sensible Störungen, Vigilanzstörung	path.	2,7,3
44	334	Leichte sensible Störungen Vigilanzstörungen	path.	5

Pat. Nr.	Zellen/3 im Liquor	Klinik	EEG	Hirn-nerven
48	490	Werkzeug, sensible, motorische u. Vigilanzstörungen, Psycho-syndrom	path.	7
51	86	Cerebelläre Vigilanzstörungen	path.	-
52	384	Koma, Anfälle	path.	-
53	70	Tetraspastik, Koma, Anfälle cerebell.EPMS Störungen, Psychosyndrom	path.	3,7,9
54	45	EPMS, cerebelläre Störungen, Koma	path.	-
55	324	Plegie, Koma, sensible Stör.	path.	-
56	101	Cerebell. u.EPMS Störungen, Koma	path.	-
57	322	Motor. sensible EPMS, cere-belläre Stör., Koma, Anfall	path.	5
59	86	Koma, motorische Störungen	path.	7,9,12,2

Tabelle 3: Aufstellung der Patienten mit Sicherheitsgrad 3

Pat. Nr.	Zellen/3 im Liquor	Klinik	EEG	Hirn-nerven
1	34	Flüchtige sensible Störungen	o.B.	-
11	30	Sensible Störungen, Ataxie	path.	5
12	48	Sensible Störungen, Ataxie	o.B.	7
18	219	---	path.	-
24	100	---	path.	8
26	856	Vigilanzstörung	o.B.	-
47	6	Tetraspastik, schwere EPMS Stör., Somnolenz, Werkzeug, Psychosyndrom, vegetative Stör.	o.B.	9

2.3 Verlaufsparameter

2.3.1 Pleozytose

Um krankheitsspezifische Aspekte zu untersuchen und um den Verlauf der Zelländerung über die Zeitachse sowohl tabellarisch als auch graphisch übersichtlich darzustellen, wurden die Liquores nach den Zellzahlen in Gruppen unterteilt.

Die Betrachtungen dieser Gruppen wurden in Abhängigkeit des Liquorparameters, des Schweregrades, der Restitution, des Alters und des jahreszeitlichen Aspektes vorgenommen.

2.3.2 Zeitliche Kriterien

Die Patienten wurden in drei Gruppen unterteilt:

1. Primäre Meningoenzephalitiden (ME)
2. Parainfektiöse ME
3. Postinfektiöse ME

Die primäre ME beginnt akut ohne Prodrome. Der Höhepunkt der Krankheitsentwicklung ist schon nach 24 bis 48 Stunden erreicht.

Als parainfektiös wurden hier solche ME definiert, bei denen Prodrome zwei bis fünf Tage vorausgegangen waren.

Fälle, bei denen Prodrome vor mehr als sechs Tagen vor Krankheitsbeginn auftraten, wurden der postinfektiösen Gruppe zugeordnet.
Diese drei Gruppen wurden nach den Liquorparametern, dem Schweregrad, der Restitution, des Alters und des jahreszeitlichen Verhaltens dargestellt.

2.4 Schweregrade

Der Schweregrad der Krankheit wurde aus allen klinischen und neurologischen Symptomen ermittelt, welche im gesamten Krankheitsverlauf auftraten.

Einteilung:

Schweregrad 1
Nur unwesentliche klinische Beschwerden (Kopfschmerzen, flüchtige leichte Paresen, Doppelbilder, sensible Störungen). Patient könnte ambulant behandelt werden. Leichter Meningismus.

Schweregrad 2
Deutliche Beschwerden (wie oben), Paresen, Anfälle. Jedoch keine Vigilanzstörungen und kein Psychosyndrom. Deutlicher Meningismus.

Schweregrad 3
Wie Schweregrad 2, sowie Psychosyndrom, schwere neurologische Ausfälle, Leichte Vigilanzstörungen.

Schweregrad 4
Patient ist somnolent oder komatös.

Schweregrad 5
Mittelhirnsyndrom

Schweregrad 6
Letaler Verlauf.

Die einzelnen Schweregrade wurden nach den Verlaufsparametern untersucht.

2.5 Alter und Geschlecht

Das Alter wurde aus der Differenz zwischen dem Aufnahme- und Geburtsdatum errechnet.

Die Einteilung der Patienten erfolgte in folgende Altersgruppen:

1. Gruppe 10 - 20 Jahre
2. Gruppe 21 - 30 Jahre
3. Gruppe 31 - 40 Jahre
4. Gruppe 41 - 50 Jahre
5. Gruppe 51 - 60 Jahre
6. Gruppe 60 - 70 Jahre

Die Alters- und Geschlechtsverteilung, sowohl in dem gesamten Kollektiv, als auch bei den primären, para- und postinfektiösen Meningoenzephalitiden wurde untersucht.

2.6 Erkrankungsbeginn

Als erster Erkrankungstag wurde der Tag definiert, an dem sich die ersten Symptome der ME zeigten.

2.7 Restitution

Bei allen 60 Patienten wurde der klinische Zustand bei Entlassung erfaßt und in Gruppen eingeteilt.

0	Nicht bekannt
1	Restitutio ad integrum
2	Leichte Störungen
3	Schwere Störungen
4	
5	Apallisches Syndrom
6	Letaler Ausgang

Der Grad 4, ohne Beschreibung, stellt einen Zustand dar, dem eine schwere Störung entspricht, der jedoch noch nicht in ein apallisches Syndrom übergegangen ist.

2.8 Parameter der Liquoranalyse

2.8.1 Entnahmestelle und Erkrankungstag

Der Liquor wurde bei allen Patienten durch Lumbalpunktion gewonnen.

Das Auftreten der ersten ME-Symptome wurde gleich dem ersten Erkrankungstag gesetzt. Der Entnahmetag bezieht sich auf diesen ersten Erkrankungstag, unabhängig vom Tag der Aufnahme in die Klinik.

2.8.2 Aussehen des Liquors

Normaler Liquor ist klar und farblos. Jede Färbung ist pathologisch.

Eine Trübung kann durch eine Pleozytose mit wenigstens 400 - 600/3 Zellen oder durch Mikroorganismen hervorgerufen werden. Erythrozyten von wenigstens 400/mm^3 lassen den Liquor rosa, bei mehr als 6000/mm^3 blutig erscheinen. Eine Lyse der Erythrozyten tritt nach vier Stunden auf. Um zu beurteilen, ob eine Blutung artifiziell, durch die Punktion bedingt oder krankheitsbedingt ist, muß der Liquor sofort aufgearbeitet werden. Bei artifizieller Blutung ist der Überstand nach Zentrifugieren klar. Der Liquor kann xanthochrom aussehen bei einem Proteingehalt >150 mg/dl oder nach einer Blutung. Die Abbauprodukte der Erythrozyten (Oxyhämoglobin, Methhämoglobin, Bilirubin) geben dem Liquor dieses Aussehen, wenn die Blutung mehr als vier Stunden zurückliegt. Xanthochromie bei einem Proteingehalt <150 mg/dl ist ein zuverlässiger Index für eine vorausgegangene Blutung. Diese durch das Abbauprodukt Oxyhämoglobin verursachte Xanthochromie verschwindet nach acht bis zehn Tagen, die gelbe Bilirubin-Xanthochromie nach zwei bis vier Wochen.

Das Aussehen des gesamten Liquors wurde nach obigen Kriterien beurteilt.

2.8.3 Erythrozyten

Eine Blutbeimengung im Liquor muß in zwei Punkten diskutiert werden:

Ist die Blutung eine artifizielle oder ist sie einem Krankheitsprozess zuzuordnen? Und wie werden dadurch die übrigen routinemäßig durchgeführten Untersuchungen verändert, da die Anzahl der Erythrozyten Einfluß auf die Zellbestimmung und die Eiweißverhältnisse nimmt.

Die Erythrozyten wurden nach Höhe in Bereiche eingeteilt und bei den Liquoreinzelbetrachtungen berücksichtigt.

2.8.4 Proteingehalt

Ist der Eiweißgehalt im Liquor eindeutig vermehrt, dann liegt immer irgendeine organische Erkrankung des Nervensystems vor. Die verschiedenen Eiweißveränderungen sind vieldeutig und erst mit den übrigen Liquorbefunden von differentialdiagnostischem Wert.

Verschiebungen der Eiweißrelationen im Liquor bei normalen Gesamteiweißwerten und normalen Eiweißrelationen im Serum sind anders zu bewerten als gleiche Veränderungen bei erhöhtem Liquoreiweißgehalt und gleichsinniger Abweichung der Zusammensetzung der Eiweißkörper im Blutserum.

Der Proteingehalt (GE) des Liquors wurde quantitativ bestimmt und in Bereiche eingeteilt.

Bereich 1	< 15 mg/dl
Bereich 2	15 - 45 mg/dl
Bereich 3	46 - 75 mg/dl
Bereich 4	76 -100 mg/dl
Bereich 5	> 100 mg/dl

2.8.5 Eiweißfraktionen

Mit Hilfe der Elektrophorese wurden die einzelnen Eiweißfraktionen näher bestimmt (Vorfraktion, Albimin, α_1- und α_2-Globuline, β- und γ-Globuline), um ihre Verschiebungen besser beurteilen zu können.

Die Albumine vermehren sich dadurch, daß sie vom Blut in den Liquor übertreten. Somit wird durch eine Erhöhung im Liquor eine Schrankenstörung angezeigt. Bei den Globulinen, vor allem bei den γ-Globulinen, muß eine Erhöhung im Liquor unter dem Gesichtspunkt der Schrankenstörung oder der autochtonen Bildung betrachtet werden.

Die Albumine wurden in folgende Bereiche eingeteilt:

erniedrigt	< 45 %
normal	45 - 60 %
erhöht	> 60 %

Ebenso wurden die β - Globuline und die γ - Globuline in normale und erhöhte Bereiche eingeteilt und ihre Verteilung in den Pleozytosegruppen, sowie bei den primären, para- und postinfektiösen ME untersucht.

Normalbereiche der Globuline:

α_1 - Globuline	4 - 9 %
α_2 - Globuline	5 - 11 %
β - Globuline	9 - 15 %
γ - Globuline	5 - 13 %

2.8.6 Zellen

Jede Reizung oder Erkrankung der Meningen wird mit einer Pleozytose beantwortet. Dann treten neben den lymphozytären Zellformen Leukozyten, Monozyten, Plasmazellen, Makrophagen, Ependymzellen, Atypische Zellen und Erythrozyten auf. Da bei verschiedenen Krankheitsbildern beschrieben wurde, daß Zellerhöhung und Zellart auch von der Ätiologie der Krankheit abhängen kann (z.B. bei bakteriellen ME Pleozytosen von mehreren Tausend/3 granulozytären Zellen, bei viralen ME meistens unter 1000/3 lymphozytären Zellen), wurden wie schon eingangs erwähnt, die Pleozytosen wie folgt eingeteilt:

normale Zellzahl	0 -	12/3 Zellen
leichte Pleozytose	13 -	20/3 Zellen
mäßige Pleozytose	21 -	100/3 Zellen
deutliche Pleozytose	101 -	1000/3 Zellen
starke Pleozytose		>1000/3 Zellen

Die einzelnen Gruppen wurden jeweils nach folgenden Parametern untersucht:

Anzahl der Patienten, Schweregrad, Geschlecht, Alter, Restitution, jahreszeitliche Zugehörigkeit, Anteil der Makrophagen, Lympho-, Mono- und Granulozyten, Häufigkeit der Gruppen bei den primären, para- und postinfektiösen ME.

2.8.7 Zelldifferenzierung

Bei den abakteriellen ME sind die mononukleären Zellen überwiegend an den Zellreaktionen beteiligt. Da aber auch in den Initialstadien granulozytäre Reaktionen auftreten können, wurde der zeitliche Ablauf und die prozentuale Verteilung der mononukleären Zellen und der Granulozyten bei den Pleozytosegruppen und bei den primären, para- und postinfektiösen ME analysiert. Die Plasmazellen wurden in ihrem zeitlichem Verlauf und in ihrer Abhängigkeit zu den γ - Globulinen betrachtet. Das zeitliche Verhalten Atypischer Zellen wurde aufgezeigt.

2.8.8 Liquorglucose

Das normale Liquor-/Blutglucoseverhältnis beträgt ungefähr 0.6. Die Eintrittsrate der Glucose vom Blut in den Liqour ist primär durch eine erleichterte Diffusion mit Sättigungskinetik bestimmt.

Es gibt zwei Situationen, in denen diese Tatsache klinisch relevant ist. Bei abrupten Änderungen der Serumglucose ist ein Zeitraum von ungefähr vier Stunden für die Äquilibrierung der Liquorglucose erforderlich. Durch die Sättigungskinetik wird in höheren Bereichen die Liquorglucose geringer ansteigen und sich damit das Verhältnis Liquor-/Blutglucose verkleinern.

Bei Diagnosen von ME bei Diabetikern und Patienten mit anomalen Glucosepegeln ist dies zu beachten. Meistens ist bei diesen Patienten ein Verhältnis von 0.3 zugrunde zu legen.

Sowohl jede relative Liquorglucosevermehrung als auch Verminderung ist pathologisch. Es wurde hier untersucht in welchen Bereichen sich bei den ME die Liquorglucose bewegt.

2.9 Serologie

Durch den Nachweis virusspezifischer Antikörper in Serum und Blut sollte die Diagnose gesichert werden.

Ein 4-facher Titeranstieg gilt als Beweis einer frischen Infektion.

Ein alleiniger Nachweis von Antikörpern im Liquor ist nur beweisend, wenn keine Schrankenstörung vorliegt. Auch der Nachweis virusspezifischer Antikörper der Klasse IgM in Blut und Liquor sichert die Diagnose.

Bei positiven Ergebnissen wurden die Liquorverläufe unter ätiologischen Gesichtspunkten betrachtet.
Es wurden auch die Fälle untersucht, bei denen serologisch die Wahrscheinlichkeit einer viralen Infektion bestand.

2.10 Immunglobuline

Die Immunglobulin bestimmung gibt Aufschluß über die Intaktheit oder Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke und über die Immunantwort des Organismus, insbesondere bei entzündlichen Erkrankungen.

B-Zellen und Plasmazellen bilden die Immunglobuline (Ig) IgG, IgA, IgM, IgD und IgE.

IgG kommt sowohl im Liquor als auch im Serum vor und ist bei viralen Entzündungen wichtig. IgA erscheint überwiegend in mukösen Sekreten, z.B. im Respirations- und Verdauungstrakt. IgM, IgD und IgE sind großmolekular und können die intakte Blut-Hirn-Schranke nicht passieren. IgM wird hauptsächlich im Serum gefunden. Bei einer Infektion steigen als erstes die Globuline der Klasse IgM. Sie sind empfindlich gegenüber kleinsten Antigenstimulationen und haben eine kurze Halbwertszeit. IgM spielt wahrscheinlich eine große Rolle bei Bakteriämien, seine Bedeutung bei viralen Infektionen ist noch nicht vollständig geklärt. IgD und IgA spielen bei viralen Infektionen keine anerkannte Rolle [16].

2.11 Frühjahr-Sommer-Meningoenzephalitis (FSME)

Überträger dieser viralen Infektion ist die Zecke (Ixodes ricinus). Als Reservoir dienen kleine Nager und Insektenfresser, aber auch Weidetiere und die Zecke selbst. Die Übertragung kann durch Zeckenbiß erfolgen, aber auch durch nicht pasteurisierte Milch von Ziegen und Kühen und durch Kontakt mit tierisch infiziertem Material.
In Deutschland gibt es Endemiegebiete in Schleswig-Holstein, in Nordrhein-Westfalen, Niedersachsen und in Süddeutschland.

Typischerweise verläuft die Erkrankung biphasisch. Jedoch kann jede der beiden Fieberphasen fehlen. Nausea oder Appetitlosigkeit mit Fieber, leichte gastrointestinale Störungen, Kopfschmerzen oder das Bild eines grippalen Infekts wird in der Phase der Virämie beobachtet. Die Erkrankung kann mit dieser ersten Phase, die zwei bis sieben Tage dauert, beendet sein oder sich noch weiter hinziehen. Auch kann ein beschwerdefreies Intervall bis zu zwei Wochen zwischen beiden Phasen liegen. In der zweiten Phase der Organmanifestation kann das Nervensystem laut Schorre [20] in folgender Form betroffen sein:
Meningoenzephalitis in bis zu 75 % der Fälle, Meningitis in 9 - 25 % und Meningomyelitis in 5 - 11 % der Fälle.

Im Rahmen dieser Arbeit der Lymphozytären Meningoenzephalitiden soll auch hier nur die Symptomatik dieser Verlaufsform beschrieben werden.

Es können Bewußtseinsstörungen bis zum Koma auftreten. Häufig ist das Kleinhirn mit gliedataktischen Störungen beteiligt. Exogene Psychosen, neurologische Herdzeichen,

extrapyramidale Tonus- und Bewegungsstörungen und flüchtige Hirnnervenausfälle werden beobachtet.

Die Erkrankung dauert ein bis drei Wochen. Bei einer Letalität von 0.8 - 2 % ist die Prognose günstig.

Der Nachweis von IgM-Antikörpern sichert die Diagnose durch einmalige Serumuntersuchung. Eine Virusisolierung aus dem Blut und dem Liquor ist in den ersten Tagen der Erkrankung oder postmortal möglich. Die Neutralisationstiter sind schon zu Beginn der zweiten Phase erhöht und bleiben lange positiv. Der Anstieg der KBR erfolgt erst am 16. - 23. Tag. Ein Titer von 1 : 64 und höher wird als beweisend [25] für eine frische Infektion angesehen.

Anhand von sechs Fällen (davon drei durch IgM-Nachweis gesichert) soll hier vor allem der Liquorverlauf, aber auch die Klinik beschrieben werden.

3 ERGEBNISSE

3.1 Pleozytosegruppen

Wie unter den Punkten 2.3.1 und 2.8.6 erwähnt, wurden die Patienten nach der Zellanzahl in Pleozytosegruppen eingeteilt. Kriterium ist die jeweils höchste gemessene Zellzahl.

Tabelle 4 zeigt die Häufigkeitsverteilung.

		Anzahl der Patienten
normale Zellzahl 0 - 12/3 Zellen	(P1)	1 (1.7%)
leichte Pleozytose 13 - 20/3 Zellen	(P2)	2 (3.3%)
mäßige Pleozytose 21 - 100/3 Zellen	(P3)	14 (23.3%)
deutliche Pleozytose 101-1000/3 Zellen	(P4)	34 (56.7%)
starke Pleozytose 1000/3 Zellen	(P5)	9 (15.0%)
		60(100 %)

Mehr als die Hälfte aller Patienten lag bei mindestens einer Liquoruntersuchung mit der Zellzahl im Bereich von 101 - 1000/3 Zellen. 15 % der Patienten zeigten eine starke Pleozytose, größer 1000/3 Zellen. Die höchste Zellzahl betrug 2750/3 Zellen.

Die Abkürzungen P1 - P5 werden in den weiteren Tabellen verwendet.

3.2 Meningoenzephalitidengruppen (ME-Gruppen)

Die Patienten wurden nach zeitlichen Kriterien (siehe Punkt 2.3.2) in primäre, para- und postinfektiöse Meningoenzephalitiden eingeteilt.

Tabelle 5 zeigt die Verteilung der einzelnen Gruppen.

Anzahl d. Patienten	ME1 primäre ME	ME2 para-infektiöse ME	ME3 post-infektiöse ME
57 (100%)	17 (29.8%)	11 (19.3%)	29 (50.9%)

Die Abkürzung ME1 - ME3 wird in den weiteren Tabellen verwendet.

Drei Patienten konnten nicht eindeutig zugeordnet werden.

Bei 50.9% der Patienten traten die ersten Symptome der Meningoenzephalitis sechs Tage nach dem Prodromalstadium auf. 29.8% waren ohne Prodrome erkrankt. Prodrome, die der neurologischen Erkrankung bis zu fünf Tagen vorausgingen, hatten 19.3% der Patienten.

3.3 Schweregrad

Die Häufigkeitsverteilung der Pleozytosegruppen innerhalb der Schweregrade wird mit Tabelle 6 beschrieben, die der ME-Gruppen mit Tabelle 7. Die Rubrik "gesamt (ges.)" zeigt die Verteilung aller Patienten. Die Einteilung der Schweregrade wurde in Punkt 2.4 definiert.

Tabelle 6:

	Schweregrad 1	2	3	4	5	6
P1	0	0	0	1(11.1)	0	0
P2	0	1(4.2)	0	0	0	1(25)
P3	1	6(25)	4(22.2)	1(11.1)	1(25)	2(50)
P4	0	14(58.3)	10(55.6)	6(66.7)	3(75)	0
P5	0	3(12.5)	4(22.2)	1(11.1)	0	1(25)
ges.	1	24(100)	18(100)	9(100)	4(100)	4(100)
	1.6 %	40 %	30 %	15 %	6.7 %	6.7 %

Über die Hälfte der Patienten mit Schweregrad 2, 3, 4 und 5 hatten eine deutliche Pleozytose. Mit Schweregrad 6 reagierten die Patienten zu 50 % mit einer mäßigen Pleozytose.

Tabelle 7:

	Schweregrad 1	2	3	4	5	6
ME1	0	10(41.7)	5(27.8)	1(12.5)	1(25)	0
ME2	0	2(8.3)	6(33.3)	2(25)	1(25)	0
ME3	1(100)	12(50)	7(38.3)	5(62.5)	2(50)	2(100)
ges.	1(100)	24(100)	18(100)	8(100)	4(100)	2(100)

Über 50% der Schweregrade 2, 3, 4 und 5 waren bei der postinfektiösen ME vertreten. Zwei der Patienten, die nicht zugeordnet werden konnten, hatten Schweregrad 6, einer Schweregrad 4.

3.4 Alter und Geschlecht

Die Tabellen 8 und 9 geben die Häufigkeitsverteilungen der Pleozytose- bzw. der ME-Gruppen in den verschiedenen Altersbereichen wieder.

Tabelle 8:

	Alter 11-20	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70
P1	0	1 (5)	0	0	0	0
P2	0	1 (5)	0	1(11.2)	0	0
P3	2(33.4)	3(15)	5(29.4)	2(22.2)	0	2(100)
P4	4(66.6)	12(60)	10(58.9)	4(44.4)	4(66.6)	0
P5	0	3(15)	2(11.8)	2(22.2)	2(33.4)	0
ges.	6(100)	20(100)	17(100)	9(100)	6(100)	2(100)
	10 %	33.3 %	28.3 %	15 %	10 %	3.4 %

Mit Ausnahme der 41 - 50jährigen und der 61 - 70jährigen Personen hatten über die Hälfte der Personen in den anderen Altersbereichen eine deutliche Pleozytose. In der Gruppe

von 61 - 70 Jahre waren beide Patienten männlich. Der 61-Jährige hatte eine parainfektöse ME mit mäßiger Pleozytose und bei Entlassung schwere neurologische Störungen. Einen letalen Ausgang nahm die Erkrankung des 63jährigen Patienten, der an einer postinfektiösen ME mit mäßiger Pleozytose litt.

Tabelle 9:

Alter	11-20	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70
ME1	1(16.7)	8(42.1)	3(20)	2(22.2)	3(50)	0
ME2	2(33.3)	3(15.8)	2(13.3)	2(22.2)	1(16.7)	1(50)
ME3	2(50)	8(42.1)	10(66.7)	5(55.6)	2(33.3)	1(50)
ges.	6(100)	19(100)	15(100)	9(100)	6(100)	2(100)
	10.5 %	33.4 %	26.3 %	15.8 %	10.5 %	3.5 %

50 % der 11-20 Jährigen, 66.7% der 31-40 Jährigen und 55.6% der 41-50 Jährigen hatten eine postinfektiöse ME. Bei den 51-60 Jährigen litten 50 % an einer primären ME, während die 21-30 Jährigen zu gleichen Teilen (42.1%) an einer primären oder postinfektiösen ME erkrankt waren.

Die geschlechtliche Zuordnung innerhalb der Pleozytose-, sowie der ME-Gruppen sind aus den Tabellen 10 und 11 ersichtlich.

Tabelle 10:

	Geschlecht männlich (%)	weiblich (%)
P1	1(2.6)	0
P2	2(5.3)	0
P3	12(31.5)	2(9.1)
P4	19(50)	15(68.2)
P5	4(10.5)	5(22.7)
ges.	38(100)	22(100)
	63.3 %	36.7 %

Mit 81.5% reagierten die Männer mit einer mäßigen (31.5%) bis deutlichen (50%) Pleozytose, während die Reaktionen bei den Frauen mit 90.9% mehr im Bereich der deutlichen (68.2%) und der starken (22.7%) Pleozytosen lagen.

Tabelle 11:

	Geschlecht männlich (%)	weiblich (%)
ME1	10(27.8)	7(33.3)
ME2	8(22.2)	3(14.3)
ME3	18(50)	11(52.4)
ges.	36(100)	21(100)
	63.3 %	36.7 %

Der größte Anteil der Männer (50%) und der Frauen hatte eine postinfektiöse ME.

3.5 Jahreszeitliches Verhalten

In den beiden Gruppen ergab sich keine jahreszeitliche Bevorzugung des Erkrankungsbeginns.

3.6 Restitution

Die Definition der Restitution ist im Punkt 2.7 beschrieben.
Die Tabellen 12 und 13 zeigen den Ausgang der Erkrankung der Pleozytose- und der ME-Gruppen.

Tabelle 12:

	Ausgang 1	2	3	4	5	6
P1	0	0	1(25)	0	0	0
P2	0	1(5)	0	0	0	1(25)
P3	8(25.8)	4(20)	0	0	0	2(50)
P4	16(51.6)	14(70)	3(75)	0	1	0
P5	7(22.6)	1(5)	0	0	0	1(25)
ges.	31(100)	20(100)	4	0	1	4
	51.7 %	33.3 %	6.7 %	0	1.7 %	6.7 %

Tabelle 13:

	Ausgang 1	2	3	4	5	6
ME1	11(35.5)	6(30)	0	0	0	0
ME2	8(25.8)	2(10)	1(33.3)	0	0	0
ME3	12(38.7)	12(60)	2(66.7)	0	1(100)	2(100)
	31(100)	20(100)	3(100)	0	1(100)	2(100)
	54.3 %	35.0 %	5.3 %		1.8 %	3.5 %

51.7% aller Patienten zeigten eine restituio ad integrum. Leichte Störung wies ein Drittel der Patienten auf. Der Ausgang der Erkrankung bei den restlichen 15 % soll hier näher beschrieben werden. Drei der vier Patienten mit schweren Störungen bei der Entlassung reagierten mit einer deutlichen Pleozytose. Zwei hatten eine postinfektiöse und einer eine parainfektiöse ME. Bei dem vierten Patienten war die Zellzahl normal. In ein Apallisches Syndrom ging die postinfektiöse ME einer 29jährigen Patientin über, die mit deutlicher Pleozytose reagiert hatte. Bei einem 49jährigen Patienten, dessen Liquor eine mäßige Pleozytose zeigte, ergab der Sektionsbefund eine Enzephalitis. Eine hämorrhagische Leukenzephalitis wurde durch Obduktion bei dem 26jährigen Patienten festgestellt, der am fünften Erkrankungstag starb. Die Zellen im Liquor waren mit 18/3 Zellen leicht erhöht. Ein 63jähriger Patient verstarb 28 Tage nach Erkrankungsbeginn an Herz-Kreislauf-Versagen. Der Liquor hatte nur eine mäßige Pleozytose gezeigt. An Schocklunge und Nierenversagen starb die 41jährige Patientin. Die Zellen waren auf 1126/3 erhöht.

3.7 Aussehen des Liquors

Wie von Conly und Ronald [8] beschrieben, tritt eine Trübung des Liquors bei einer Leukozytose >200/mm^3 auf. Dies wurde bei einem Patienten festgestellt. Weitere Messungen waren je nach Eiweiß- und Zellgehalt vor dem Zentrifugieren leicht trüb, danach aber klar. Bei 10 Messungen war der Liquor erst blutig (bei einem Erythrozytengehalt von 1452-120 000), aber nach dem Zentrifugieren klar.

Eine Xanthochromie vor und nach dem Zentrifugieren bestand bei fünf Patienten. Laut Conly und Ronald erscheint der Liquor nicht nur nach länger zurückliegender Blutung xanthochrom, sondern auch bei einem Proteingehalt >150 mg/dl. Dies konnte bei zwei Patienten bestätigt werden. Bei weiteren zwei Patienten war der Liquor xanthochrom und der Proteingehalt <150 mg/dl, was für eine vorausgegangene Blutung spricht.

Beim überwiegenden Teil der Liquormessungen waren die Liquores bei jedem Analyseschritt klar.

3.8 Erythrozyten

Bei der Liquoranalyse enthielten die einzelnen Proben Erythrozyten nach folgender Aufstellung:

Erythrozytenzahl	0	1-10	11-100	101-1000	>1000
Proben	11	61	54	40	25

3.9 Proteingehalt

Bei der Betrachtung aller Liquores bewegte sich der Proteingehalt zwischen 15 mg/dl als niedrigstem und 370 mg/dl als höchstem Wert.

In der Tabelle 14 wird die prozentuale Verteilung der Pleozytosegruppen in den Gesamteiweißbereichen dargestellt. Berücksichtigt wurde pro Patient jeweils nur der höchste gemessene Wert.

Tabelle 14: Prozentuale Verteilung der Höchstwerte des Gesamteiweißes bei 60 Patienten

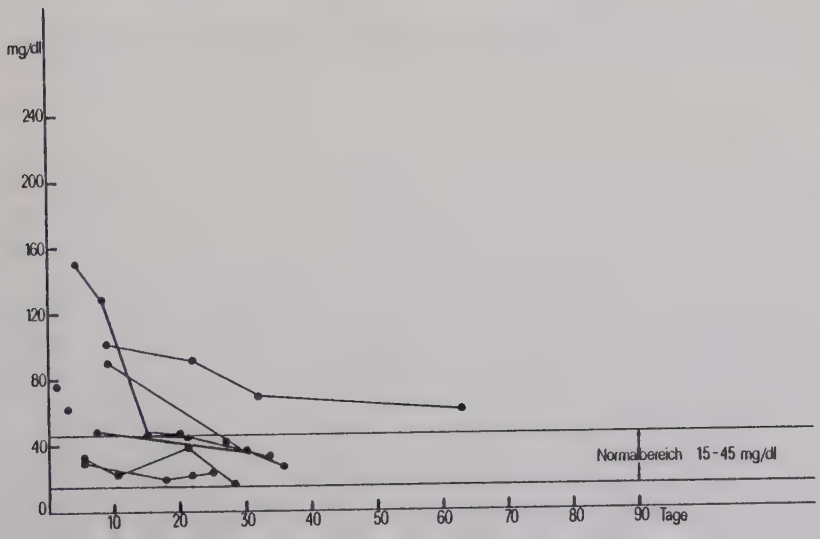
	Bereiche des Gesamteiweißes in mg/dl				
	15-45	46-75	76-100	>100	gesamt
P1	0	1.7	0	0	1.7
P2	3.3	0	0	0	3.3
P3	10.0	5.0	3.3	5.0	23.3
P4	3.3	25.0	13.4	15.0	56.7
P5	0	1.7	1.7	11.6	15.0
gesamt	16.6	33.4	18.4	31.6	100

Über die Hälfte (56.7%) aller Patienten reagierten mit deutlicher Pleozytose. 53.4% hatten sowohl ein erhöhtes Gesamteiweiß als auch eine deutliche Pleozytose. 38.4% mit deutlicher Pleozytose lagen im erhöhten Proteinbereich <100 mg/dl, 15 % im Bereich >100 mg/dl. 11.6% aller Patienten hatten ein Gesamteiweiß >100 mg/dl und eine starke Pleozytose $>1000/3$ Zellen. Einen normalen Eiweißgehalt zeigten 16.6% aller Patienten, während ein Drittel mit Eiweißerhöhung >100 mg/dl reagierten, lagen 51.8% im Bereich 46 - 100 mg/dl.

Die Graphs Nr. 1 - 4 geben den zeitlichen Verlauf innerhalb der Pleozytosegruppen wieder (Gesamteiweiß in mg/dl über die Tage).

Die Gruppen der Patienten mit normaler Zellzahl (ein Patient) und mit leichter Pleozytose (zwei Patienten) wurden nicht graphisch dargestellt.

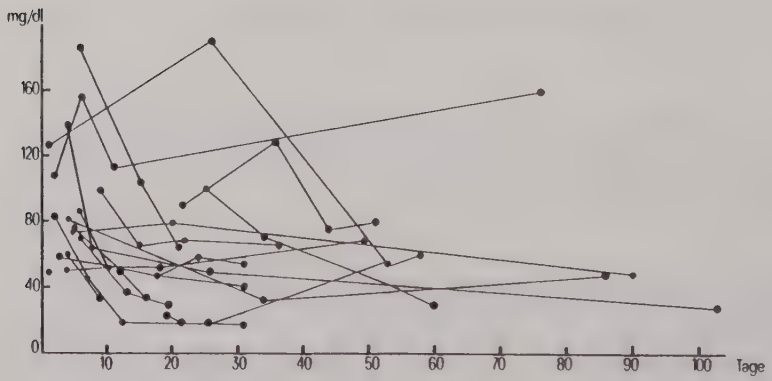
Graph 1: mäßige Pleozytose 21 - 100/3 Zellen



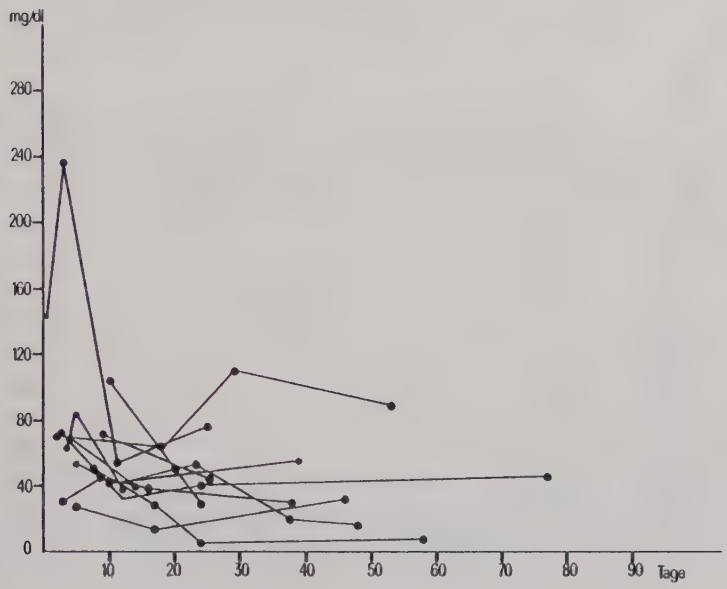
In der Gruppe der Patienten mit mäßiger Pleozytose war bis auf einen Patienten das Gesamteiweiß nach spätestens 36 Tagen im Normalbereich.

Zur deutlicheren graphischen Darstellung wurden die Patienten in zwei Gruppen geteilt, einmal für die Zellzahlen 100 - 400/3 Zellen und dann für die Zellzahlen 400 < 1000/3 Zellen.

Graph 2: deutliche Pleozytose 100 - 1000/3 Zellen
alle Fälle ≤ 400/3 Zellen

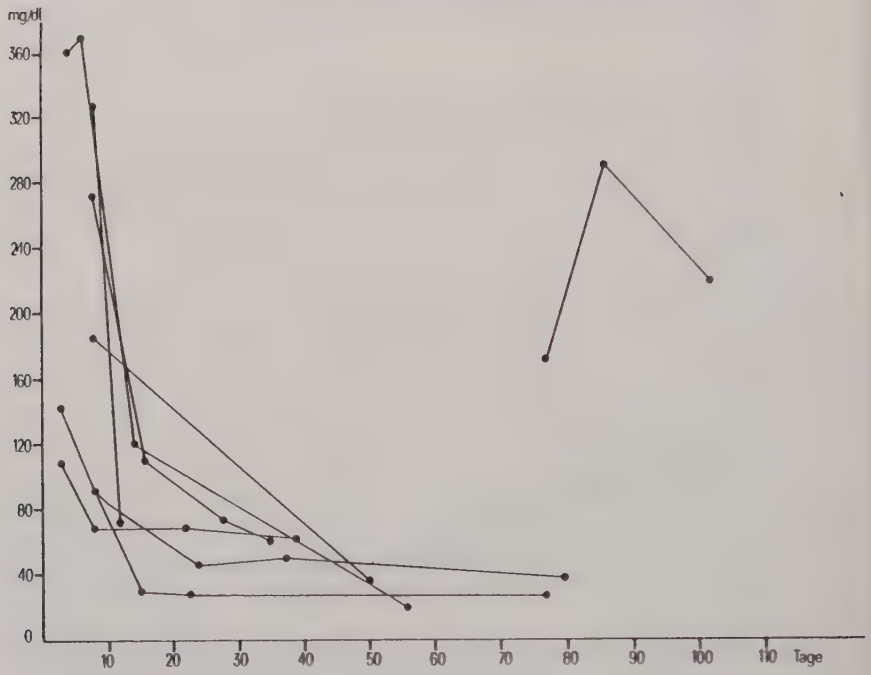


Graph 3: deutliche Pleozytose 100 - 1000/3 Zellen
alle Fälle >400/3 Zellen



53.4% aller Patienten hatten ein erhöhtes Gesamteiweiß mit deutlicher Pleozytose. In dieser Gruppe zeigte sich, daß es wesentlich länger dauerte, nämlich bis zu 108 Tagen, bis es zu einer Normalisierung des Gesamteiweißes kam. Bei vier Patienten war ein Wiederanstieg des Gesamteiweißes nach 50 Tagen feststellbar.

Graph 4: starke Pleozytose > 1000/3 Zellen



Bis auf einen Fall tritt bei der starken Pleozytosegruppe eine Normalisierung des Gesamteiweißes nach 50 Tagen auf. Bei diesem Patienten lag keine genaue Aussage über den Erkrankungsbeginn vor. Da sich aber in allen graphischen Darstellungen eine "Außenseiterposition" ergibt, wäre zu diskutieren, ob nicht der Beginn der neurologischen Erkrankung zeitlich früher angesetzt werden müßte.

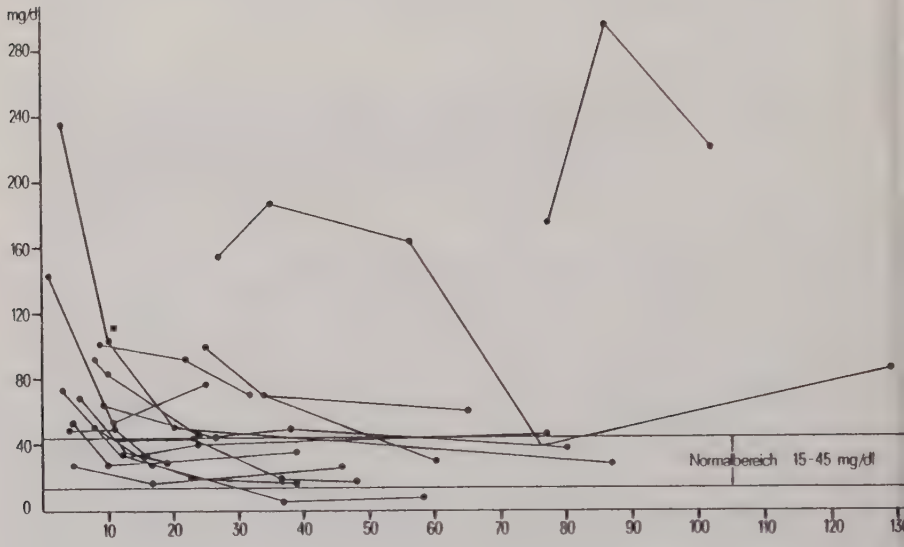
Mit der nun folgenden Tabelle 15 und den Graphs 5, 6 und 7 soll das Gesamteiweißverhalten bei den primären, para- und postinfektiösen ME dargestellt werden.

Tabelle 15: prozentuale Verteilung des Höchstwertes des Gesamteiweißes bei 57 Patienten (bei drei Patienten konnte keine Zuordnung gemacht werden, wodurch sich eine prozentuale Verschiebung in der Gesamtbetrachtung ergibt).

	Bereiche des Gesamteiweißes in mg/dl				
	15-45	46-75	76-100	>100	gesamt
ME1	8.8	8.8	1.7	10.5	29.8
ME2	3.5	5.3	5.3	5.3	19.4
ME3	7.0	17.5	10.5	15.8	50.8
gesamt	19.3	31.6	17.5	31.6	100.0

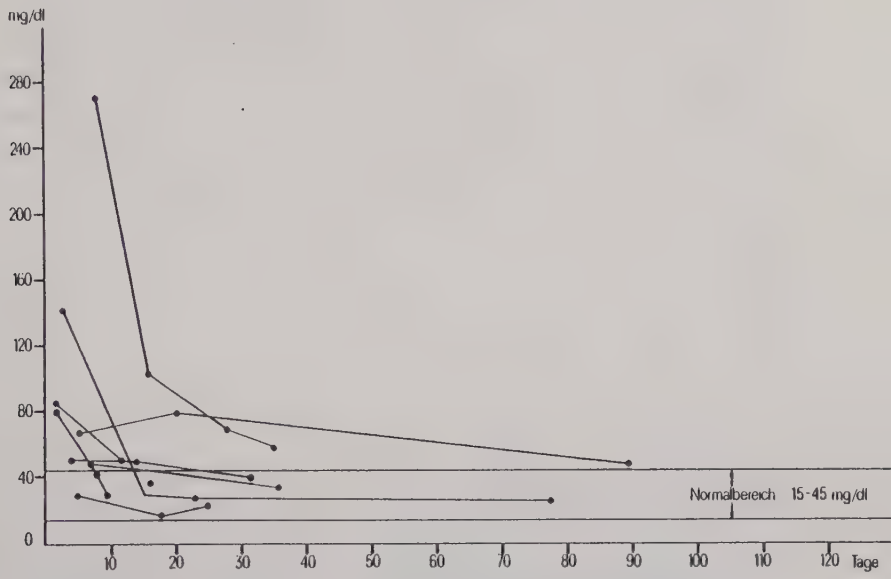
Bei allen ME-Gruppen überstreicht der Gesamteiweißgehalt breitbandig den Bereich von normal bis stark erhöht. Kein Teilbereich ist besonders betont.

Graph 5: primäre ME



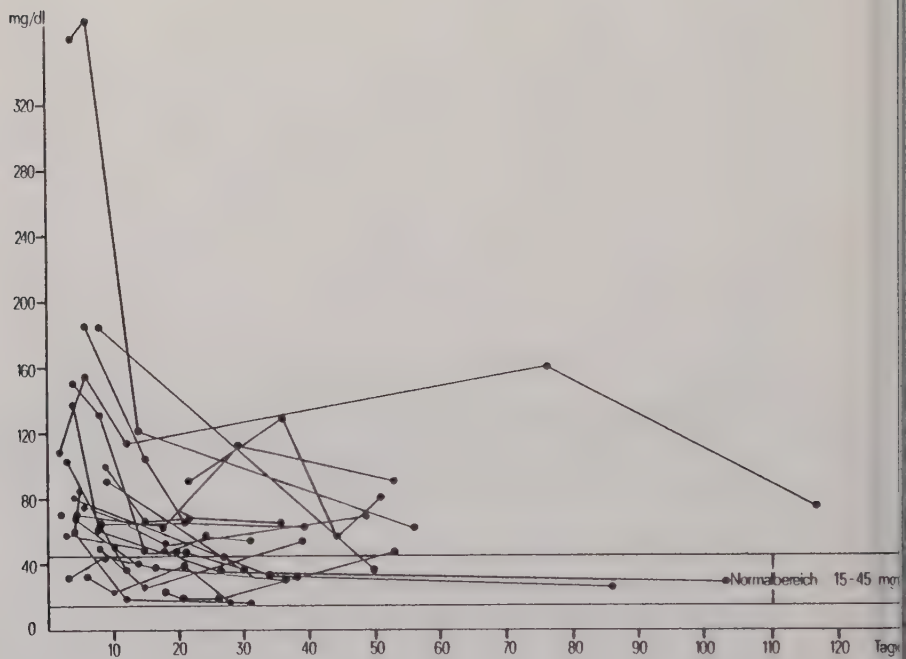
Nach 50 Tagen liegt der Gesamteiweißgehalt bei der Mehrzahl der Patienten im Normalbereich oder an dessen oberer Grenze. Auf die Sonderstellung eines Patienten wurde schon bei den Pleozytosegruppen hingewiesen.

Graph 6: parainfektiöse ME



Das Verhalten bei der parainfektiösen ME ist nicht eindeutig, da relativ viele Patienten auch nach 50 Tagen noch deutlich über der Höchstgrenze liegen.

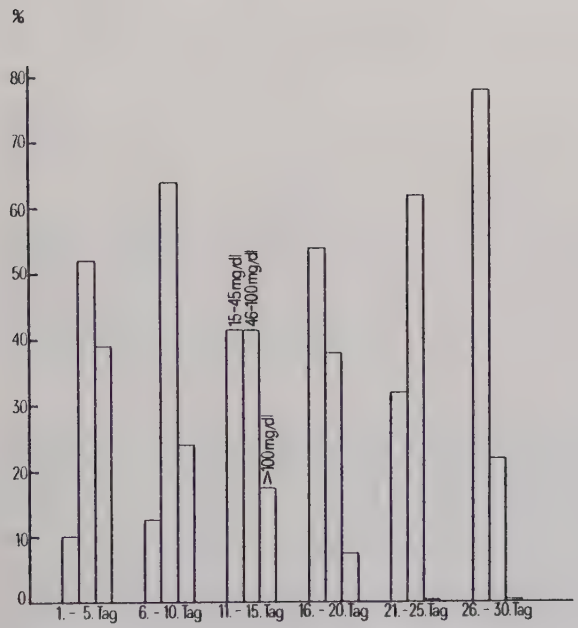
Graph 7: Postinfektiöse ME



Fast die Hälfte der Fälle liegt auch noch nach 50 Tagen außerhalb des Normalbereiches. Auch ist kein eindeutiger Trend festzustellen, daß dieser Bereich erreicht wird.

Das Balkendiagramm (Graph 8) zeigt die Veränderung der Verteilung des Liquorproteingehaltes im ersten Monat der Erkrankung. Berücksichtigt wurden nur Messungen, die eine Aussage über den kontinuierlichen Verlauf erlauben. Patienten mit Einzelmessungen und Beginn der Liquoruntersuchung nach der dritten Woche des Erkrankungsbeginns oder später wurden ausgeschlossen.

Graph 8:

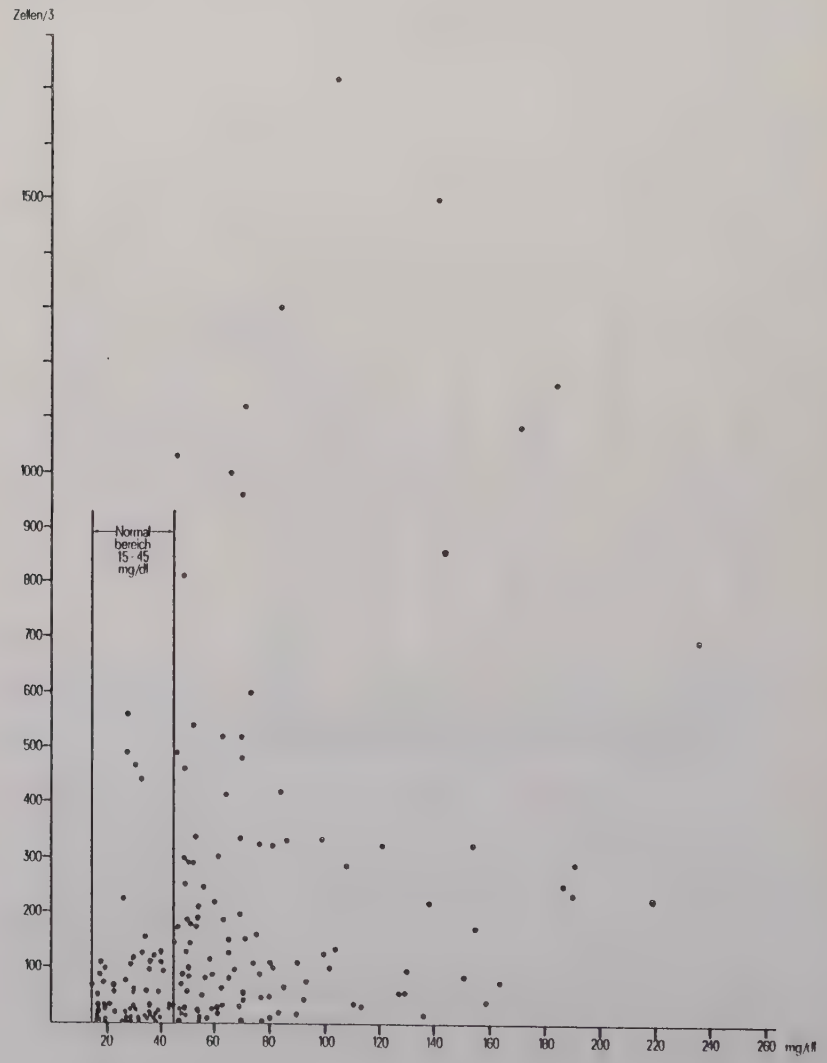


Zu 77.8% liegt nach 30 Tagen der Gesamteiweißgehalt im Normalbereich und kein Wert über 100 mg/dl tritt mehr auf. Am sechsten Tag steigt der prozentuale Anteil im Bereich 45 - 100 mg/dl deutlich an, um dann nach einem zweiten Anstieg in der dritten Woche deutlich abzufallen. Dieses Ansteigen am 21. - 25.Tag macht sich als Senke im Normalbereich bemerkbar. Der Bereich über 100 mg/dl wird von diesen Schwankungen nicht betroffen, sondern

fällt nach 25 Tagen kontinuierlich auf Null.

Es wird nun anhand des Graphs 9 untersucht, ob zwischen Zellanzahl und Proteingehalt ein Zusammenhang besteht.

Graph 9:



Es konnte keine Korrelation zwischen Zellanzahl und Eiweißgehalt festgestellt werden. 89.1% der Messungen im Eiweißnormalbereich lagen mit der Zellanzahl unter 150/3 Zellen, 10.9% darüber. Über einem Proteingehalt von 45 mg/dl streuen die Messungen so stark, daß sich keine Zuordnung treffen läßt.

3.10 Eiweißfraktionen

In diesem Kapitel werden nun die einzelnen Eiweißfraktionen untersucht.

Albumine

Bei 45 (75 %) der Patienten war der Albuminanteil im Liquor erhöht, davon zeigten 11.1% ein normales und 88.9% ein erhöhtes Gesamteiweiß. Die Albumine von 9 (15 %) der Patienten lagen immer im Normalbereich. Bei 6 (10 %) der Patienten lag keine Elektrophorese vor.

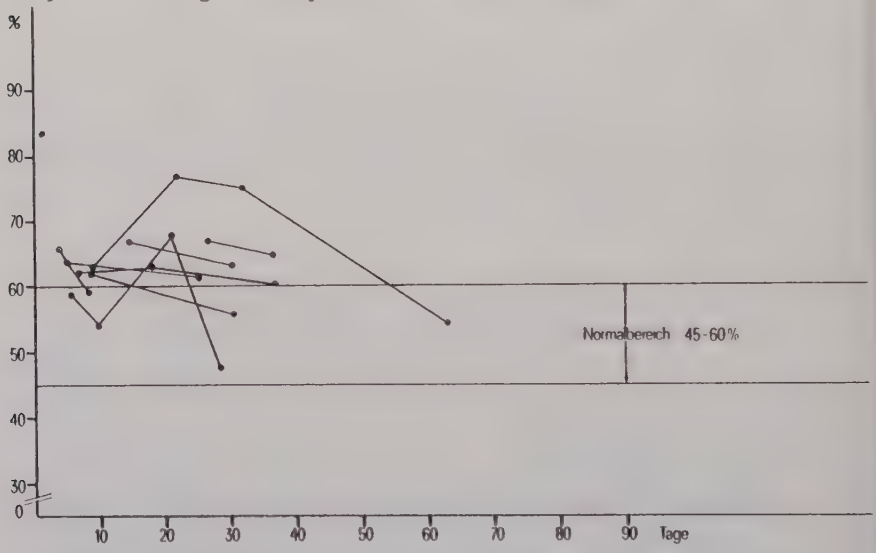
Tabelle 16: Untersuchung des Zusammenhanges von Albuminen und γ-Globulinen bei 54 Patienten und 151 Messungen. Prozentangaben stehen in Klammern.

	γ-Globuline				
Albumine	normal	13 - 16%	16 - 20%	> 20 %	ges.
erniedrigt	1(0.7)	0	0	3(2)	4
normal	20(13.2)	11(7.3)	11(7.3)	8(5.3)	50
erhöht	83(55)	7(4.6)	7(4.6)	0	92
	104(68.9)	18(11.9)	18(11.9)	11(7.3)	151(100)

Bei 55 % der Messungen war bei erhöhter Albuminfraktion die γ-Globulinfraktion in Normalbereich (5 - 13 %). 60 % der Messungen zeigten ein normales Albumin mit erhöhtem γ-Globulin. Bei einem Anteil von über 16 % bei den γ-Globulinen kann eine autochtone Bildung im Liquor in Betracht gezogen werden; dies war bei zwei Drittel der Messungen der Fall. Auf diesen Punkt wird noch näher bei der Darstellung der γ-Globuline eingegangen.

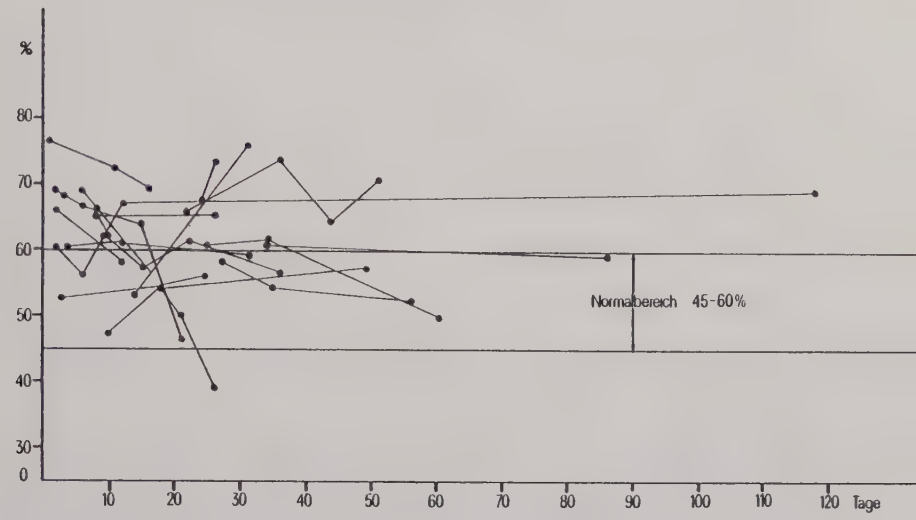
Die Graphs 10 - 13 zeigen das zeitliche Verhalten der Albuminfraktionen bei den Pleozytosegruppen.

Graph 10: mäßige Pleozytose 21 - 100/3 Zellen

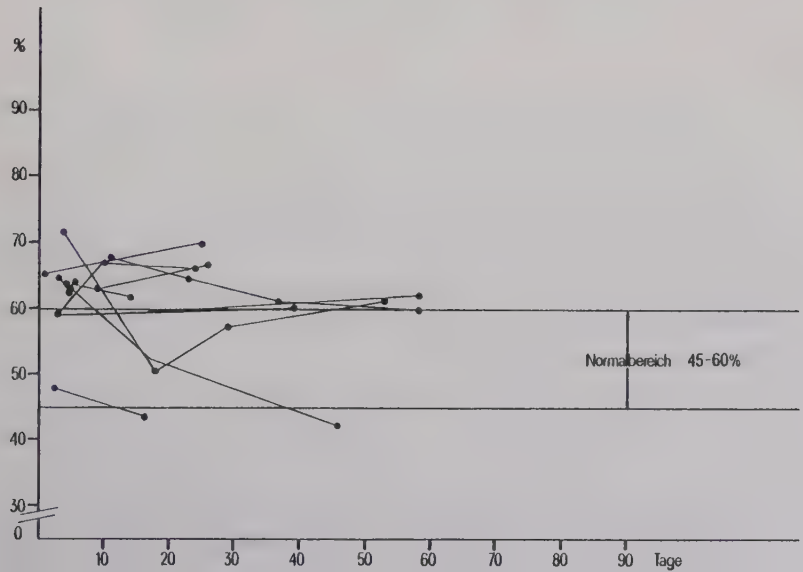


Nach 50 Tagen hatte sich der Albuminanteil entweder normalisiert oder es bestand ein Trend zur Normalisierung in diesem Zeitraum.

Graph 11: deutliche Pleozytose 101 - 1000/3 Zellen
alle Fälle mit Zellzahl ≤400/3 Zellen

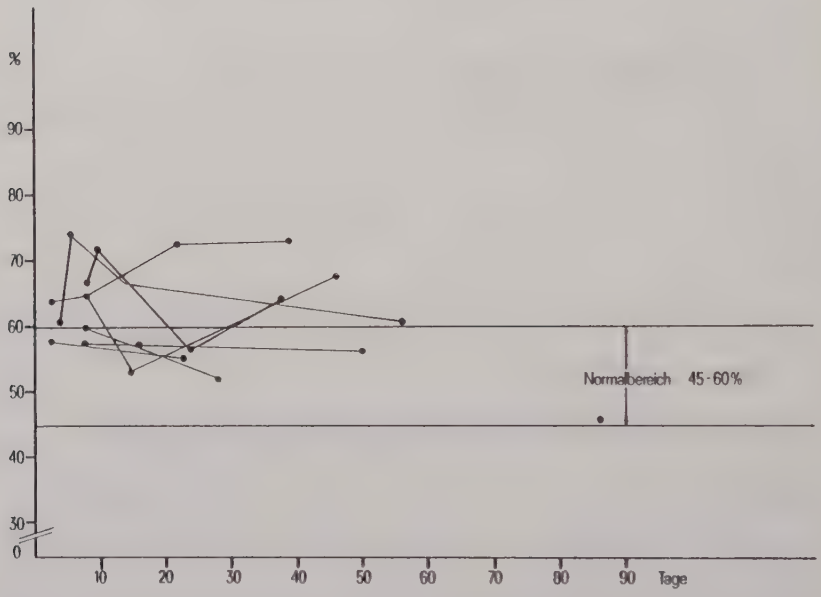


Graph 12: deutliche Pleozytose 101 - 1000/3 Zellen
alle Fälle mit Zellzahl >400/3 Zellen



Hier kann keine eindeutige Aussage gemacht werden, da sich noch viele Kurven nach 30 Tagen außerhalb des Normalbereiches befinden. Einige Kurven zeigen im erhöhten Bereich konstantes Verhalten oder nochmals einen Anstieg.

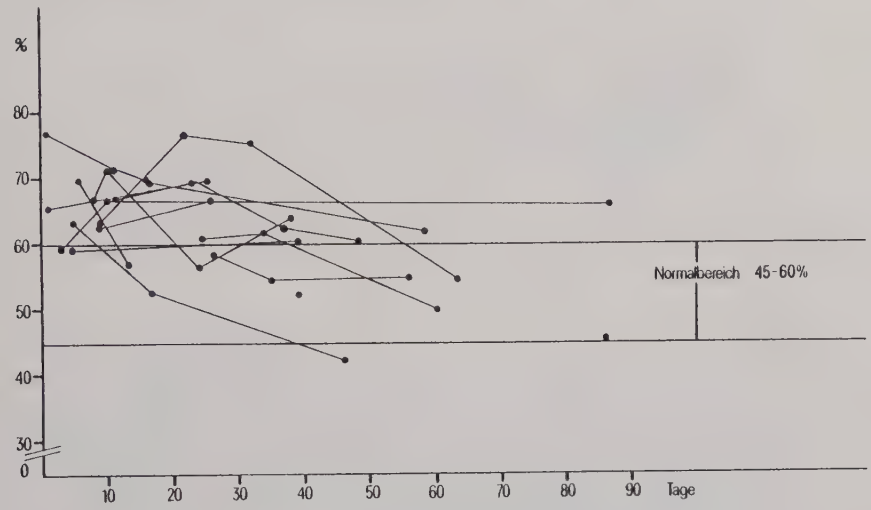
Graph 13: starke Pleozytose >1000/3 Zellen



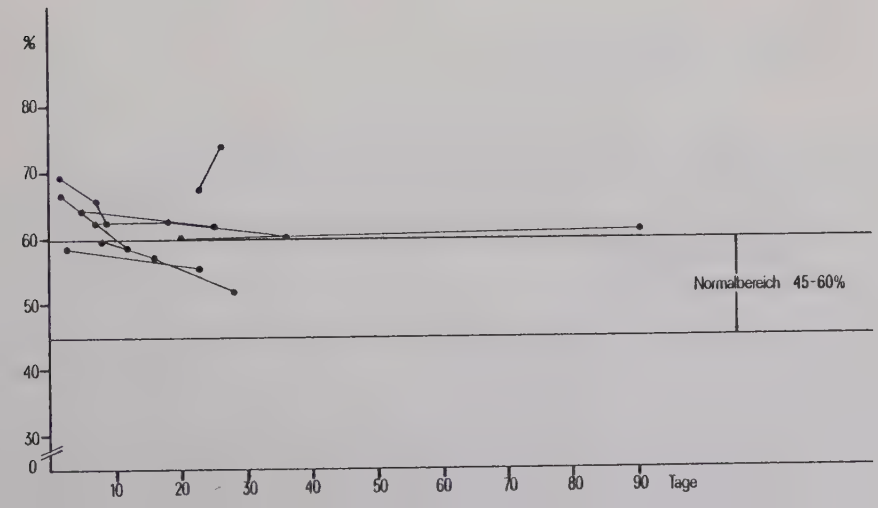
Bei zwei Patienten steigen die Albuminwerte über den Normalbereich (45 - 60 %) nach 30 Tagen nochmals an. Drei Kurven lagen immer im Bereich von 45 - 60 %. Eine Normalisierungstendenz nach 60 Tagen zeigt ein Patient, während bei einem anderen die Albuminfraktion über 70 % konstant erhöht bleibt.

Für die primären, para- und postinfektiösen ME wird das zeitliche Verhalten der relativen Albuminfraktionen in den Graphs 14 - 16 dargestellt.

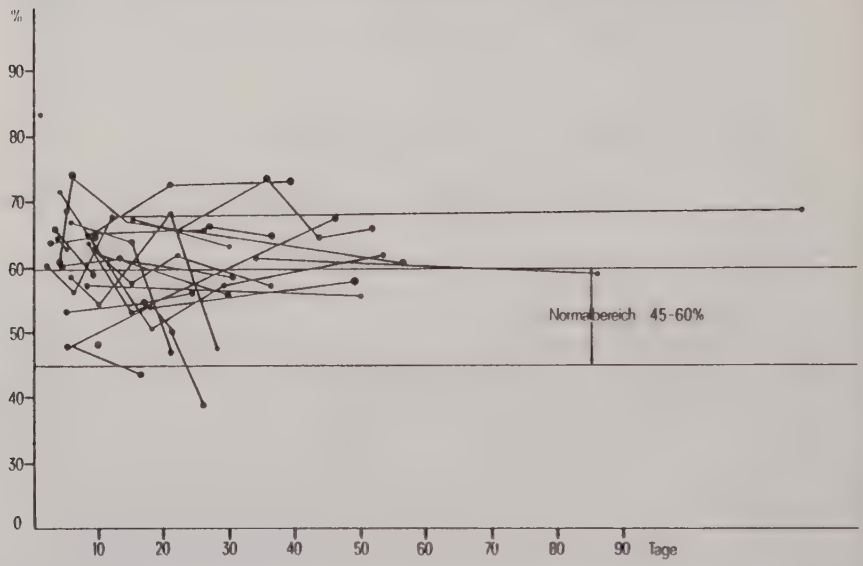
Graph 14: Primäre Meningoenzephalitiden



Graph: 15: Parainfektiöse Meningoenzephalitiden



Graph 16: Postinfektiöse Meningoenzephalitiden



Bei allen drei ME-Gruppen kann keine eindeutige noch tendenziöse Aussage gemacht werden, da das zeitliche Verhalten der Albuminfraktionen der einzelnen Patienten sehr unterschiedlich ist.

α_1- und α_2-Globuline

Bei einem Patienten war bei normalem Gesamteiweiß und normalem relativen Albuminanteil die α_1-Globulinfraktion erhöht. Sonst lagen die α_1- und α_2-Globuline im Normalbereich.

β-Globuline

Bei 50.9% der Patienten waren die β-Globuline im Mittel nach 22.2 Tagen zwischen 15.2% und 29.8% erhöht. Dabei lag das Gesamteiweiß im Durchschnitt bei 32 mg/dl, d.h. im Normalbereich und die Zellzahl war auf 79/3 im mäßigen Pleozytosebereich erhöht. Die Verteilung der β-Globuline bei 53 Patienten innerhalb der Pleozytosegruppen zeigt Tabelle 16. Pro Patient wurde der höchste gemessene Wert berücksichtigt. Prozentuale Verteilung in Klammern.

Tabelle 16a:

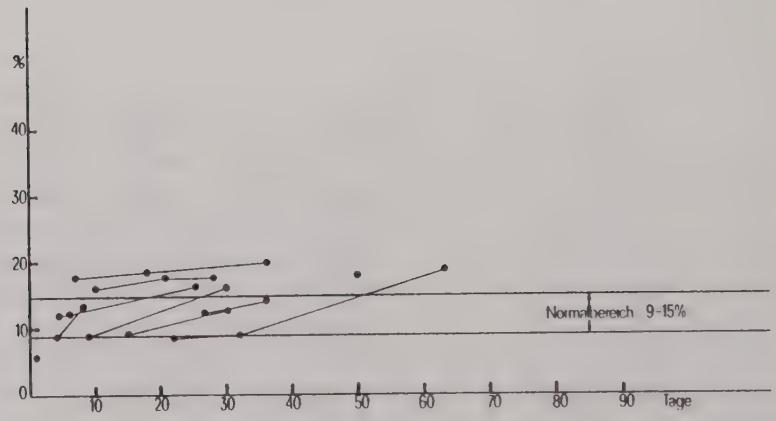
	β-Globuline normal	erhöht	gesamt
P1	1(1.9)	0	1(1.9)
P2	1(1.9)	2(3.8)	3(5.7)
P3	6(11.3)	3(5.7)	9(17.0)
P4	15(28.3)	17(32.0)	32(60.3)
P5	3(5.7)	5(9.4)	8(15.1)
	26(49.1)	27(50.9)	53(100)

Bei sieben Patienten lagen keine β-Globulinwerte vor.

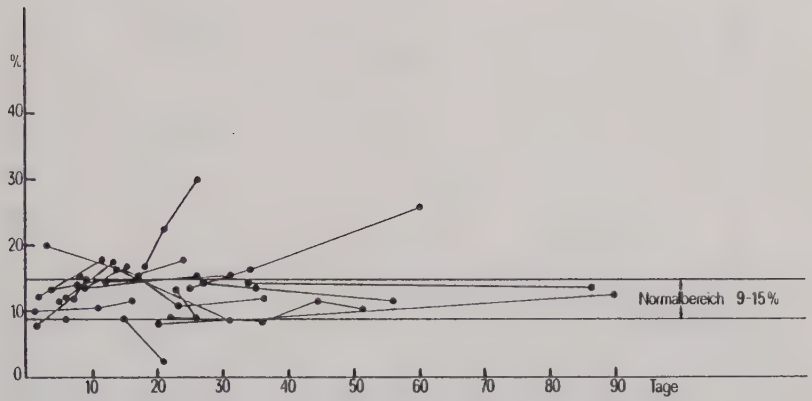
Die Hälfte der Patienten in der deutlichen Pleozytosegruppe hatten erhöhte β-Globulinwerte. Bei zwei Drittel der Patienten mit starker Pleozytose waren die β-Globuline erhöht. Im Normalbereich lagen zwei Drittel der Patienten mit mäßiger Pleozytose.

In den Graphs 17 - 20 wird das zeitliche Verhalten der β-Globulinfraktionen aufgezeigt.

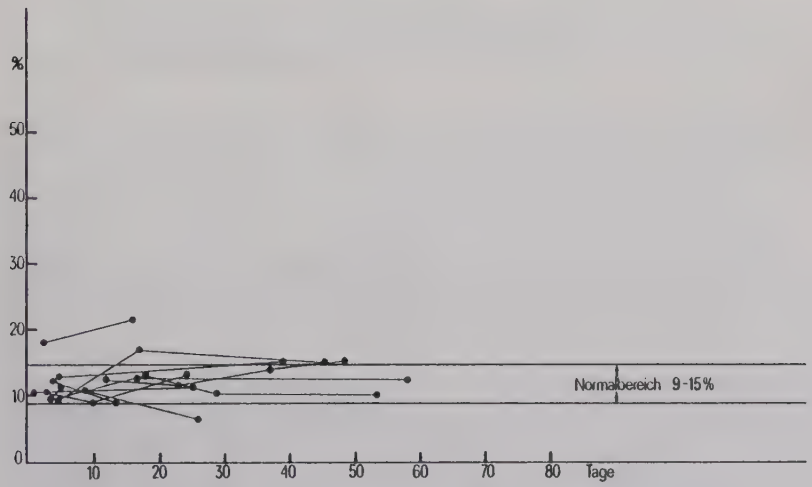
Graph 17: Mäßige Pleozytose 21 - 100/3 Zellen



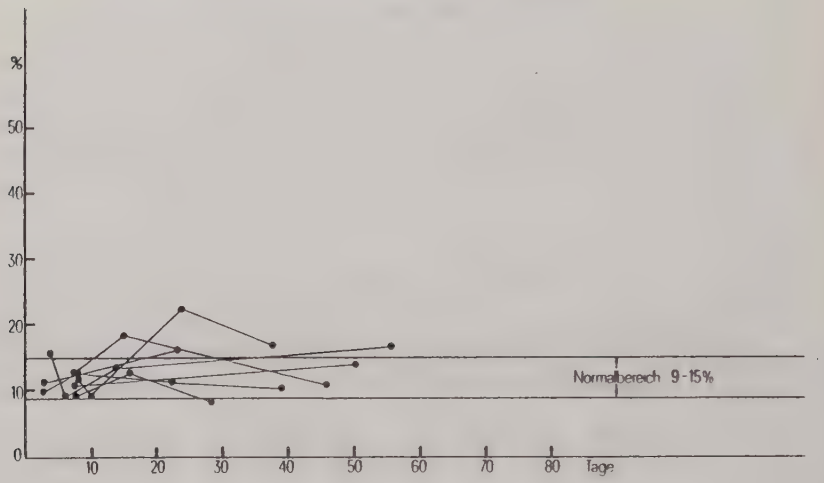
Graph 18: Deutliche Pleozytose 101 - 1000/3 Zellen
alle Fälle mit Zellzahl ≤400/3



Graph 19: Deutliche Pleozytose 101 - 1000/3 Zellen
alle Fälle mit Zellzahl >400/3



Graph 20: Starke Pleozytose >1000/3 Zellen



Alle Patienten mit mäßiger Pleozytose zeigen eine Tendenz zu erhöhten β-Globulinen. Nach 30 Tagen liegen alle Werte außerhalb des Normalbereichs.

Die β-Globuline bei den Patienten mit deutlicher Pleozytose verlaufen divergierend uneinheitlich.

Bei der starken Pleozytose liegen die β-Globuline im Wesentlichen im gesamten Verlauf im Normalbereich.

Tabelle 17 zeigt die Häufigkeitsverteilung der normalen und erhöhten β-Globuline bei den primären, para- und postinfektiösen ME.

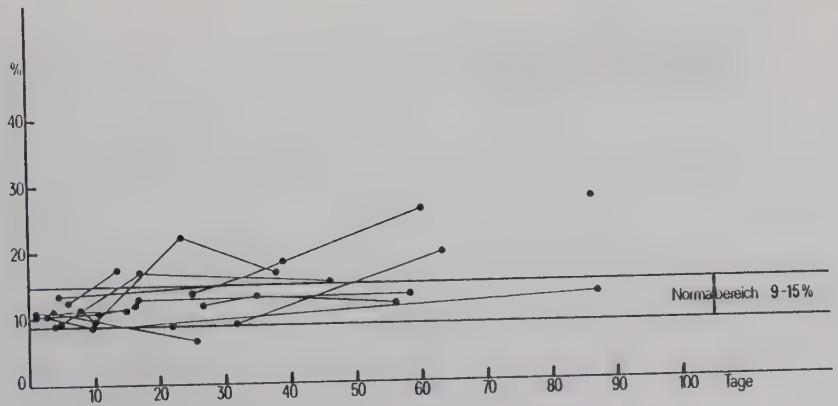
Tabelle 17: Prozentualer Anteil in Klammern

	β-Globuline normal	erhöht	gesamt
ME1	6(11.3)	9(17.0)	15(28.3)
ME2	4(7.6)	5(9.4)	9(17.0)
ME3	16(30.2)	13(24.5)	29(54.7)
	26(49.1)	27(50.9)	53(100)

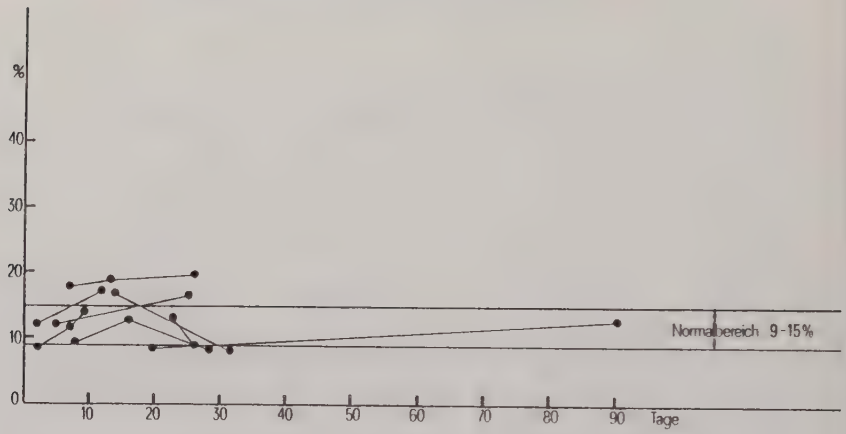
Zwei Drittel der Patienten mit primärer ME zeigten erhöhte β-Globuline. Bei den anderen beiden Gruppen waren ungefähr zur Hälfte die Werte erhöht.

In den Graphs 21 - 23 wird das zeitliche Verhalten der β-Globulinfraktionen in den ME-Gruppen dargestellt.

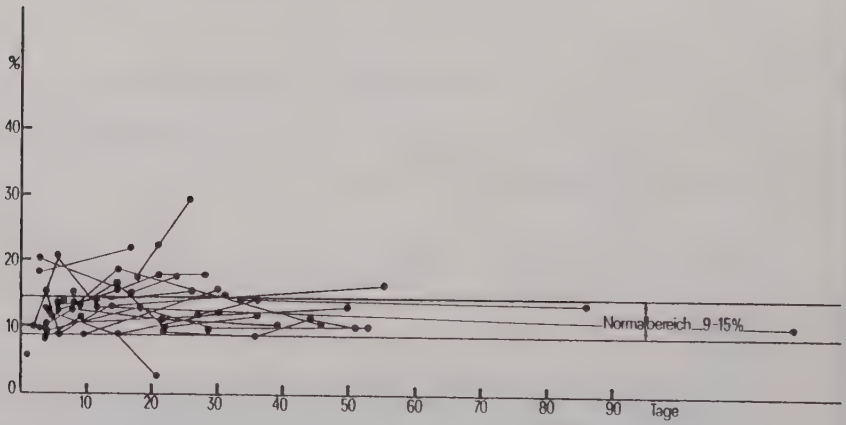
Graph 21: Primäre ME



Graph 22: Parainfektiöse ME



Graph 23: Postinfektiöse ME



Während bei den primären ME die Werte anfangs im Normalbereich liegen und längerfristig eine ansteigende Tendenz zeigen, kann bei den parainfektiösen ME keine eindeutige Aussage gemacht werden. Nach anfangs erhöhten Werten liegen ab 30. Tag die meisten der Meßpunkte der postinfektiösen ME-Gruppen im Normalbereich.

γ-Globuline

Bei 151 Messung zeigten 47 Messungen erhöhte Werte. Davon lagen 18 Messungen im Bereich $13 \leq 16$ %, ebenfalls 18 im Bereich $>16 \leq 20$ % und bei 11 Messungen waren die γ-Globuline über 20 % erhöht.
Bei 29 (53.7%) Patienten waren die γ-Globuline erhöht, bei 25 Personen normal und bei 6 Patienten lagen keine Messungen vor.

Tabelle 18 beschreibt die Häufigkeitsverteilung der γ-Globuline in den Pleozytosegruppen. Pro Patient wurde jeweils der höchste gemessene Wert genommen.

Tabelle 18: Prozentuale Verteilung in Klammern

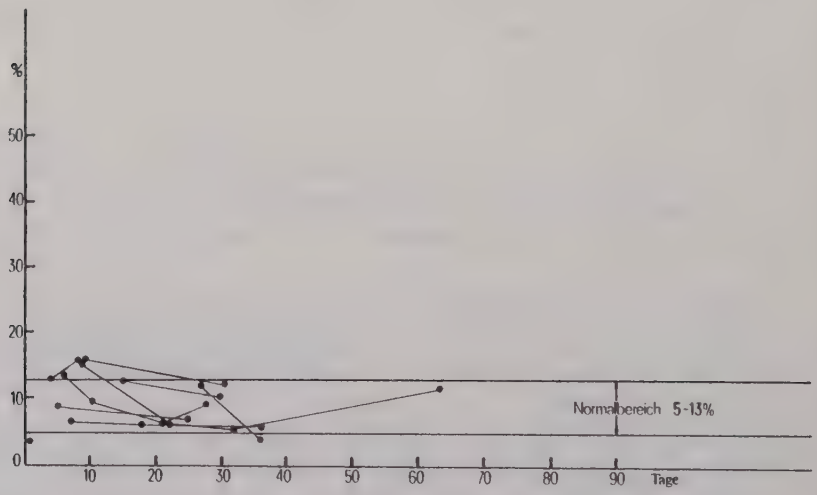
	γ-Globuline normal	$>13 \leq 16$%	$>16 \leq 20$%	>20%	ges.
P1	0	0	0	1(1.9)	1(1.9)
P2	1(1.9)	1(1.9)	0	0	2(3.7)
P3	5(9.3)	4(7.4)	1(1.9)	0	10(18.5)
P4	16(29.6)	4(7.4)	8(14.8)	5(9.3)	33(61.1)
P5	3(5.6)	2(3.7)	1(1.9)	2(3.7)	8(14.8)
	25((46.3)	11(20.4)	10(18.5)	8(14.8)	54(100)

Der größte Anteil der 54 Patienten, nämlich 29.6% reagierten mit deutlicher Pleozytose und normalen γ-Globulinen. Bei 14.8% aller Patienten waren die γ-Globuline im Bereich $>16 \leq 20$ % erhöht bei einer deutlichen Pleozytose.

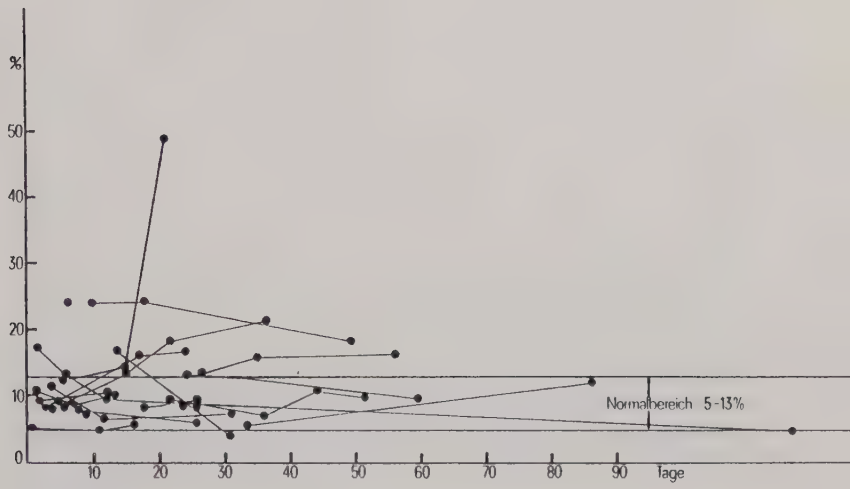
Von den 10 Patienten mit mäßiger Pleozytose hatten 50 % einen erhöhten γ-Anteil. 51.5% bei 33 Patienten mit deutlicher Pleozytose und 62.5% bei 8 Patienten mit starker Pleozytose wiesen erhöhte γ-Globulinfraktionen auf.

Das zeitliche Verhalten der γ-Globuline in diesen Gruppen wird mit den Graphs 24 - 27 wiedergegeben.

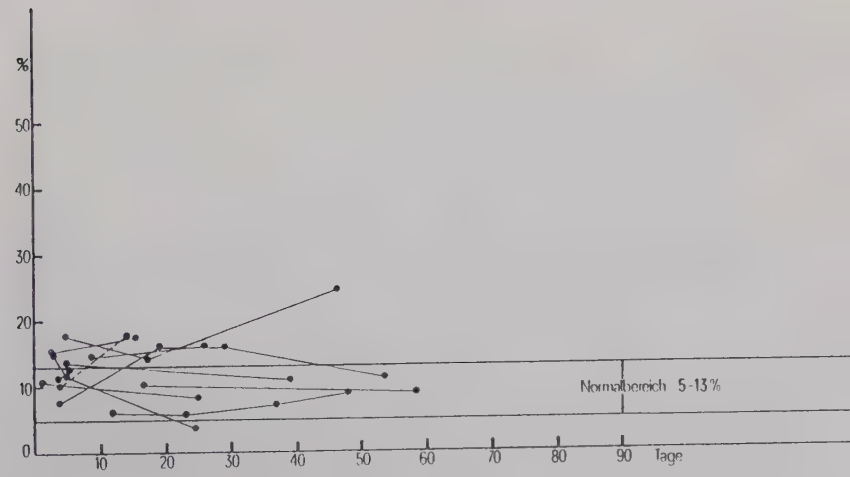
Graph 24: mäßige Pleozytose 21 - 100/3 Zellen



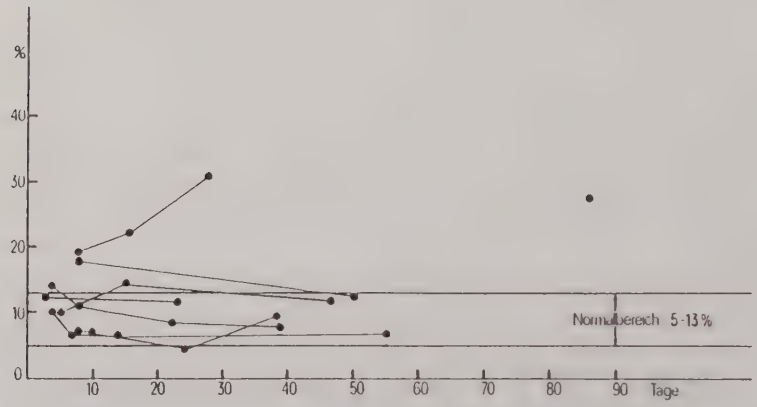
Graph 25: deutliche Pleozytose 101 - 1000/3 Zellen
alle Fälle mit Zellzahl $\leq 400/3$



Graph 26: deutliche Pleozytose 101 - 1000/3 Zellen
alle Fälle mit Zellzahl $> 400/3$



Graph 27: starke Pleozytose > 1000/3 Zellen



Der Verlauf der γ-Globuline zeigt bei mäßiger Pleozytose anfangs eine leichte Erhöhung. Später liegen die Messungen im Normalbereich. Messungen, die von vorneherein im Normalbereich liegen, bleiben bei den deutlichen Pleozytosen in diesem Bereich und auch die Messungen mit erhöhten γ-Globulinen bleiben erhöht. Bei den starken Pleozytosen erfolgt anfangs ein Anstieg der Werte, später wird der Normalbereich erreicht.

Bei den primären, para- und postinfektiösen ME zeigt Tabelle 19 die Verteilung der γ-Globuline.

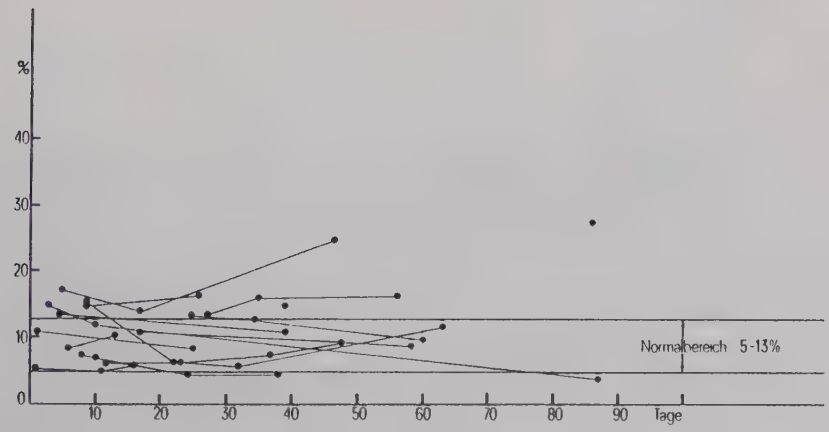
Tabelle 19: Prozentangaben in Klammern

	γ-Globuline normal	>13 ≤16%	>16 ≤ 20%	>20 %	gesamt
ME1	6(11.5)	6(11.5)	1(1.9)	2(3.8)	15(28.8)
ME2	6(11.5)	0	2(3.8)	1(1.9)	9(17.3)
ME3	13(25)	5(9.6)	6(11.5)	4(7.7)	28(53.8)
	25(48)	11(21.2)	9(17.3)	7(13.5)	52(100)

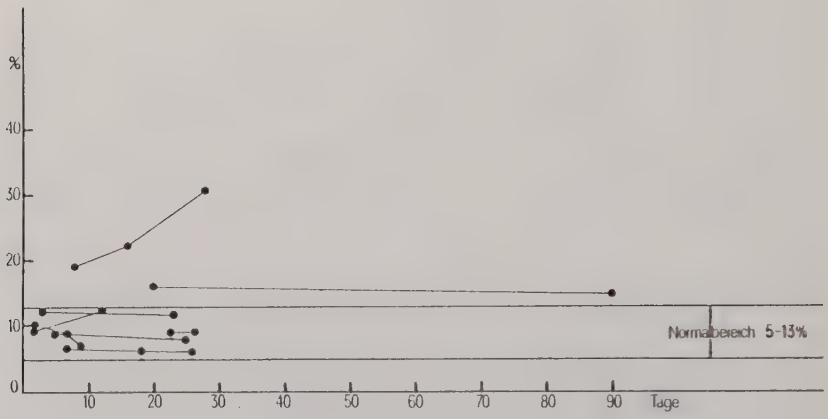
17.2% von 52 Patienten litten an einer primären ME, 5.7% an einer parainfektiösen ME und 28.8% an einer postinfektiösen ME jeweils mit erhöhten γ-Globulinfraktionen.

Das zeitliche Verhalten der γ-Globuline in den drei ME-Gruppen veranschaulichen die Graphs 28 - 30.

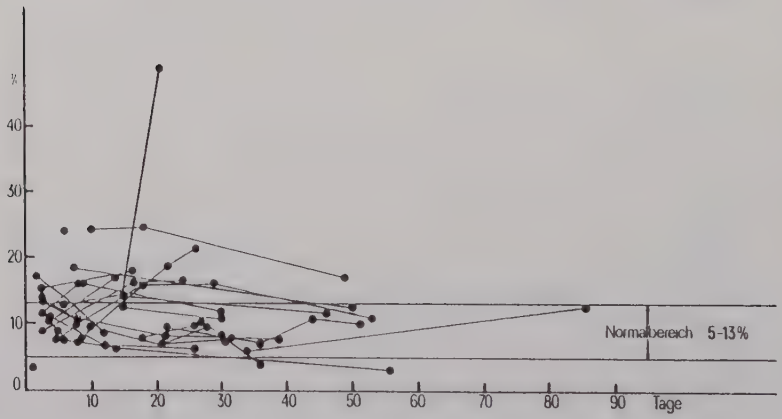
Graph 28: primäre ME



Graph 29: parainfektiöse ME



Graph 30: Postinfektiöse ME



Bei den primären ME liegen die γ-Globuline im Normalbereich, zeigen aber eine leichte Tendenz zu erhöhten Werten. Während bis auf zwei Patienten mit erhöhten γ-Globulinen alle übrigen Patienten mit den γ-Globulinen im Normalbereich liegen, zeigen die Kurven bei den postinfektiösen ME ein stark uneinheitliches Verhalten, zu dem keine eindeutige Aussage möglich ist.

Im Folgenden wird nun untersucht, ob Zusammenhänge zwischen den γ-Globulinen und den Parametern Schweregrad, Restitutio, Alter und Geschlecht bestehen.

Tabelle 20: γ-Globuline und Schweregrade von 54 Patienten - Prozentangaben in Klammern

	γ-Globulin		
Schweregrad	erhöht	normal	gesamt
1	0	0	0
2	11(20.3)	11(20.3)	22(40.6)
3	8(14.8)	8(14.8)	16(29.6)
4	5(9.3)	4(7.4)	9(16.7)
5	3(5.6)	1(1.9)	4(7.5)
6	2(3.7)	1(1.9)	3(5.6)
gesamt	29(53.7)	25(46.3)	54(100)

Tabelle 21: γ-Globuline und Restitutio von 54 Patienten

Restitutio	γ-Globuline erhöht	normal	gesamt
1	9(16.7)	18(33.3)	27(50)
2	16(29.6)	3(5.6)	19(35.2)
3	1(1.9)	3(5.6)	4(7.5)
4	0	0	0
5	1(1.9)	0	1(1.9)
6	2(3.7)	1(1.9)	3(5.6)
	29(53.7)	25(46.3)	54(100)

Tabelle 22: γ-Globuline und Alter
Prozentangaben in Klammern

Alter	γ-Globuline erhöht	normal	gesamt
11-20	2(3.7)	2(3.7)	4(7.4)
21-30	10(18.5)	10(18.5)	20(37.0)
31-40	8(14.8)	6(11.1)	14(25.9)
41-50	5(9.2)	4(7.4)	9(16.7)
51-60	4(7.4)	2(3.7)	6(11.1)
61-70	1(1.9)	0	1(1.9)

Tabelle 23: γ-Globuline und Geschlecht

γ-Globuline	Geschlecht männlich	weiblich
erhöht	20(37.0)	9(16.7)
normal	14(26.0)	11(20.3)
gesamt	34(63.0)	20(37.0)

In den Schweregraden zeigt sich eine gleichmäßige Verteilung zwischen erhöhten und normalen γ-Globulinen. Eine Restitutio ad integrum bei erhöhten γ-Globulinen ergab sich bei einem Drittel von 54 Patienten. Auffällig war, daß 84.2% der Patienten, die eine leichte neurologische Störung bei Entlassung aufwiesen, auch erhöhte γ-Globulinfraktionen hatten. Bei der Betrachtung der Abhängigkeit von γ-Globulinen und Alter ergab sich kein Zusammenhang. Während von den Männern 58.8% erhöhte γ-Globuline hatten, war der Anteil der γ-Globuline der Frauen mit 55 % im Normalbereich.

3.11 Zellen

Von allen 60 Patienten lagen die Zellen eines Patienten im Normalbereich (0 - 12/3). Eine leichte Pleozytose (13 - 20/3) zeigten zwei (3.4%), eine mäßige Pleozytose (21 - 100/3) vierzehn (23.4%) der Patienten. Mit einer deutlichen (101 - 1000/3) reagierten vierunddreissig (56.6%) Patienten. In die Gruppe der starken Pleozytosen mit über 1000/3 Zellen konnten neun Patienten eingeordnet werden.

Da die Fälle mit normaler Zellzahl und leichter Pleozytose in die weiteren Betrachtungen des Zellverhaltens nicht mehr mit einbezogen werden, erfolgt an dieser Stelle eine Beschreibung.

Der Liquor des einen Patienten zeigte bei zwei Messungen eine normale Zellzahl. Da eine Differenzierung der Zellen nicht durchgeführt wurde, kann ein Vorkommen von Plasmazellen und atypischen Zellen weder angenommen noch ausgeschlossen werden. Der Liquor zeigte bei leichter Eiweißerhöhung eine deutliche γ-Globulinerhöhung von 44.8% bei der ersten und von 50 % bei der zweiten Messung.

Von den zwei Patienten mit leichter Pleozytose normalisierte sich die Zellzahl innerhalb von 10 Tagen. Der andere Patient verstarb nach fünf Tagen. Die Sektion ergab eine hämorrhagische Leukenzephalitis.

Mit den folgenden Untersuchungen werden nun die Verteilungen von Schweregrad, Alter, Geschlecht, Jahreszeit, Restitution und der ME-Gruppen anhand ihrer Zellzahlen beschrieben.

Tabelle 24: Schweregrad
Prozentangaben in Klammern

Schweregrad	Pleozytosegruppen P3	P4	P5
1	1(7.1)	0	0
2	6(42.9)	14(41.2)	3(33.4)
3	4(28.6)	10(29.4)	4(44.4)
4	0	7(20.6)	1(11.1)
5	1(7.1)	3(8.8)	0
6	2(14.3)	0	1(11.1)
	14(100)	34(100)	9(100)

P3 = mäßige Pleozytose, P4 = deutliche Pleozytose,
P5 = starke Pleozytose

In allen drei Pleozytosegruppen war der Schweregrad 2, gefolgt von Schweregrad 3 am stärksten betont. Nur in der Gruppe der starken Pleozytose war der Schweregrad 3 häufiger vertreten als der Schweregrad 2.

Tabelle 25: Altersverteilung
Prozentangaben in Klammern

Alter	P3	P4	P5
11-20	2(14.3)	4(11.8)	0
21-30	3(21.4)	12(35.2)	3(33.4)
31-40	5(35.7)	10(29.4)	2(22.2)
41-50	2(14.3)	4(11.8)	2(22.2)
51-60	0	4(11.8)	2(22.2)
61-70	2(14.3)	0	0
	14(100)	34(100)	9(100)

Die 31-40jährigen Patienten hatten mit 35.7% am häufigsten eine mäßige Pleozytose. Mit deutlicher und starker Pleozytose reagierten überwiegend die 21-30 Jährigen.

Tabelle 26: Geschlechtsverteilung
Prozentangaben in Klammern

Geschlecht	P3	P4	P5
männlich	12(85.7)	19(55.9)	4(44.4)
weiblich	2(14.3)	15(44.1)	5(56.6)
	14(100)	34(100)	9(100)

Auffällig ist, daß bei der mäßigen Pleozytosegruppe 85.7% der Patienten männlich waren.

Tablle 27: Jahreszeitliches Verhalten
Prozentangaben in Klammern

Jahreszeit	P3	P4	P5
Frühjahr	2(14.3)	10(29.4)	0
Sommer	3(21.4)	8(23.5)	6(66.7)
Herbst	3(21.4)	11(32.4)	2(22.2)
Winter	6(42.9)	5(14.7)	1(11.1)
	14(100)	34(100)	9(100)

Die jahreszeitliche Verteilung ist im wesentlichen gleichmäßig. Auffällig ist der hohe Anteil der starken Pleozytosegruppe im Sommer und der hohe Anteil der mäßigen Pleozytosegruppe im Winter. Bei den Patienten mit starker Pleozytose traten im Frühjahr keine Erkrankungen ein.

Tabelle 28: Restitution

Ausgang	P3	P4	P5
restitutio ad integrum	8(57.1)	16(47.1)	7(77.8)
leichte Störungen	4(28.6)	14(42.2)	1(11.1)
schwere Störungen	0	3(8.8)	0
apallisches Syndrom	0	1(2.9)	0
letaler Ausgang	2(14.3)	0	1(11.1)
	14(100)	34(100)	9(100)

47.1% bis 77.8% der Patienten konnten als gesund entlassen werden. 42.2% der Patienten mit deutlicher Pleozytose wiesen bei der Entlassung leichte neurologische Störungen auf.

Tabelle 29: Verteilung der primären, para- und postinfektiösen ME in den drei Gruppen.

Drei Patienten konnten nicht zugeordnet werden. Prozentangaben in Klammern.

	P3	P4	P5
ME1	2(15.4)	12(35.3)	2(25)
ME2	4(30.8)	5(14.7)	2(25)
ME3	7(53.8)	17(50)	4(50)
	14(100)	34(100)	8(100)

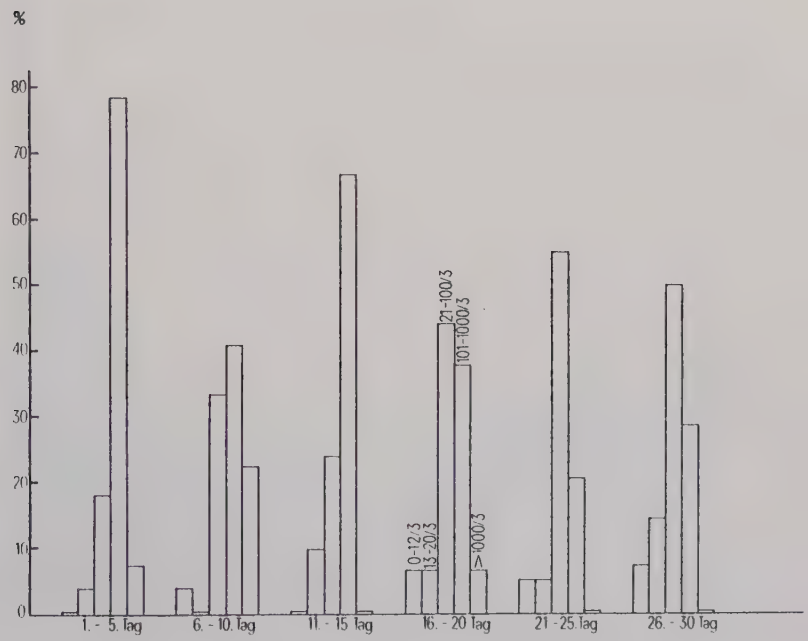
Im Folgenden soll das zeitliche Verhalten der Zellen der Patienten aufgezeigt werden, die eine kontinuierliche Aussage über den Zeitraum von 30 Tagen geben können. Patienten, bei denen Messungen erst ab der zweiten Woche oder später vorlagen, wurden hier nicht berücksichtigt.

Tabelle 30: Zellen und Gesamteiweiß

Tage	Zellen	Gesamteiweiß (mg/dl)
1 - 5	466/3	100
6 - 10	513/3	94
11 - 15	202/3	56
16 - 20	327/3	45
21 - 25	106/3	49
26 - 30	80/3	54

Innerhalb der ersten 6 - 10 Tage steigen die Zellen nochmals an, um dann vom 11. - 15. Tag um mehr als die Hälfte abzufallen. Am 16. - 20.Tag erfolgt ein weiterer Anstieg. In der dritten Woche fallen die Zellzahlen auf die Hälfte des Wertes, die sie vor dem zweiten Anstieg hatten. Später zeigt sich ein weiterer langsamer Abfall.

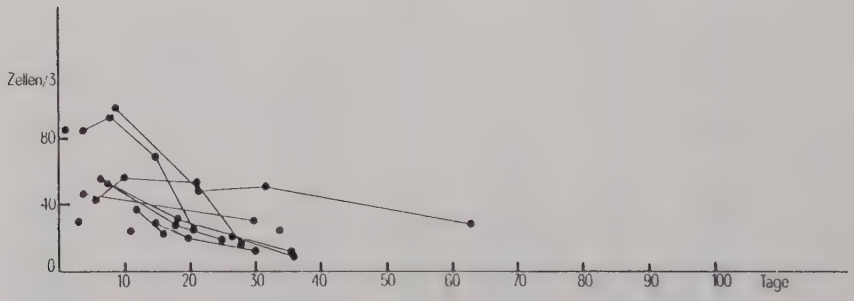
Graph 31: Verteilung der Zellzahl und ihre Veränderung in den ersten 30 Tagen der Erkrankung.



Am 1. bis 5.Tag nach Krankheitsbeginn liegt das Maximum aller Messungen im Bereich 101 - 1000/3 Zellen (78.6%). Dieses Maximum verschiebt sich im Laufe der 30 Tage zum Bereich 21 - 100/3 Zellen, dessen Anteil jedoch nur noch 50 % aller Messungen beträgt. Parallel zu dieser Verschiebung geht der Anteil der Messungen mit über 1000/3 Zellen nach zehn Tagen auf Null zurück. Lediglich am 16. bis 20.Tag werden nochmals entsprechende Meßwerte gefunden, dies sind jedoch nur 6.3% aller Werte.

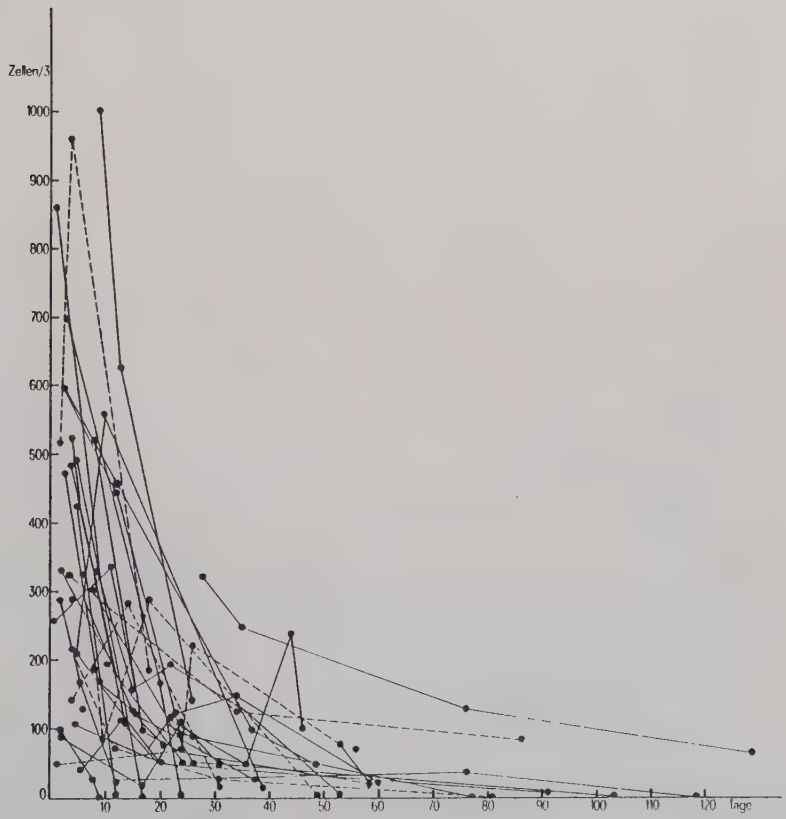
Die Graphs 32 - 34 geben das zeitliche Verhalten der Zellen der Patienten mit mäßiger, deutlicher und starker Pleozytose wieder.

Graph 32: Mäßige Pleozytose



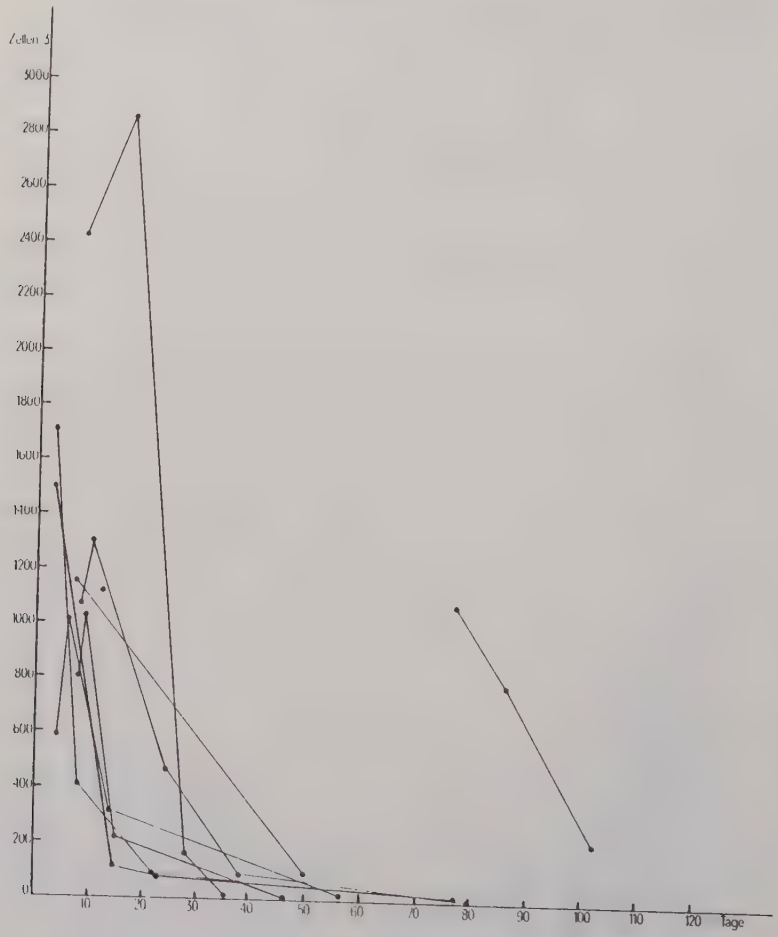
Vier der Patienten erreichen den Normalwert <12/3 Zellen nach 30 Tagen. Es besteht eine allgemeine Tendenz zur Normalisierung.

Graph 33: Deutliche Pleozytose



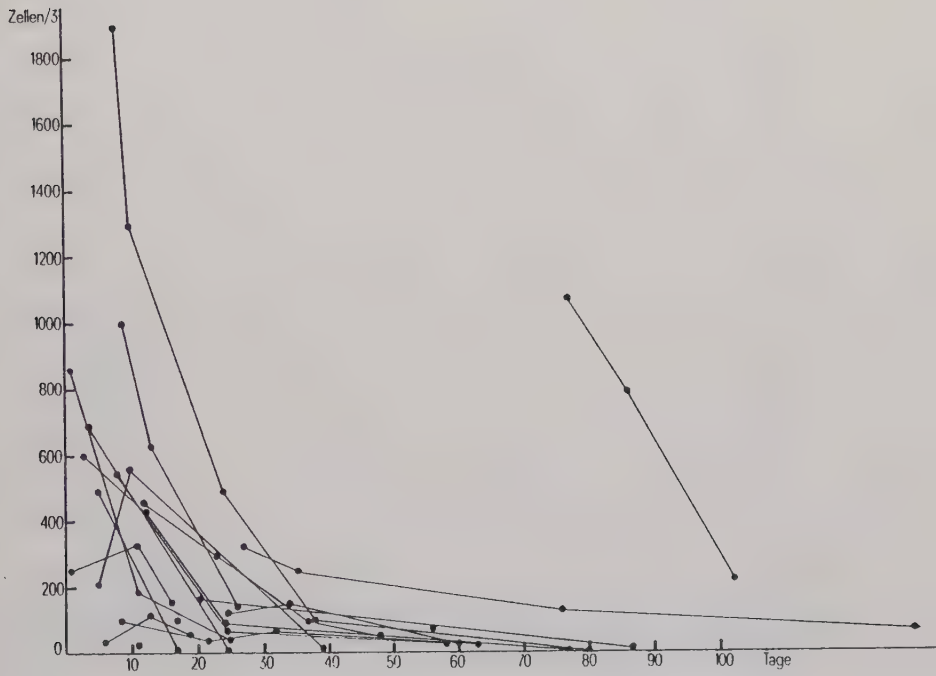
Es kommt innerhalb der ersten 50 Tage zu einer Reduzierung der Zellzahl um eine Zehnerpotenz (von 1000/3 auf 100/3 Zellen) mit weiterer Abnahme in den folgenden Wochen.

Graph 34: Starke Pleozytose



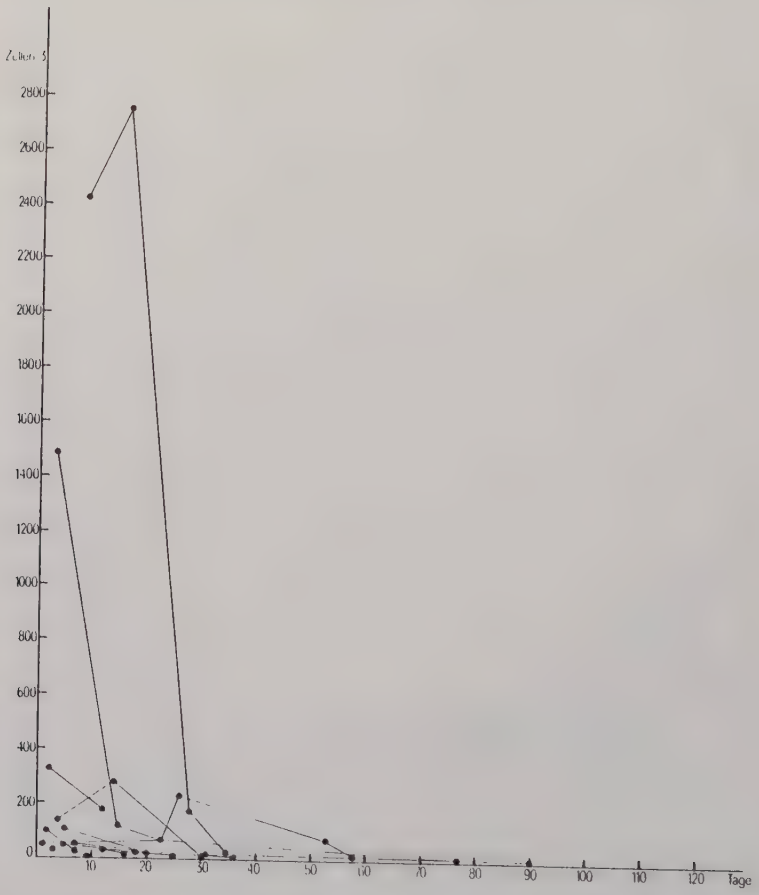
Nach 50 Tagen kommt es ebenfalls wie bei den deutlichen Pleozytosen zu einer Reduzierung der Zellzahl um eine Zehnerpotenz (von 2000/3 auf 200/3 Zellen). Hier wird eine Normalisierung eher erreicht. Auf den einen Patienten, dessen Werte außerhalb des allgemeinen Verhaltens liegen, wurde bereits bei der Diskussion des Graphs für Gesamteiweiß hingeweisen.

Graph 35 zeigt das zeitliche Verhalten der Zellen bei den primären ME.



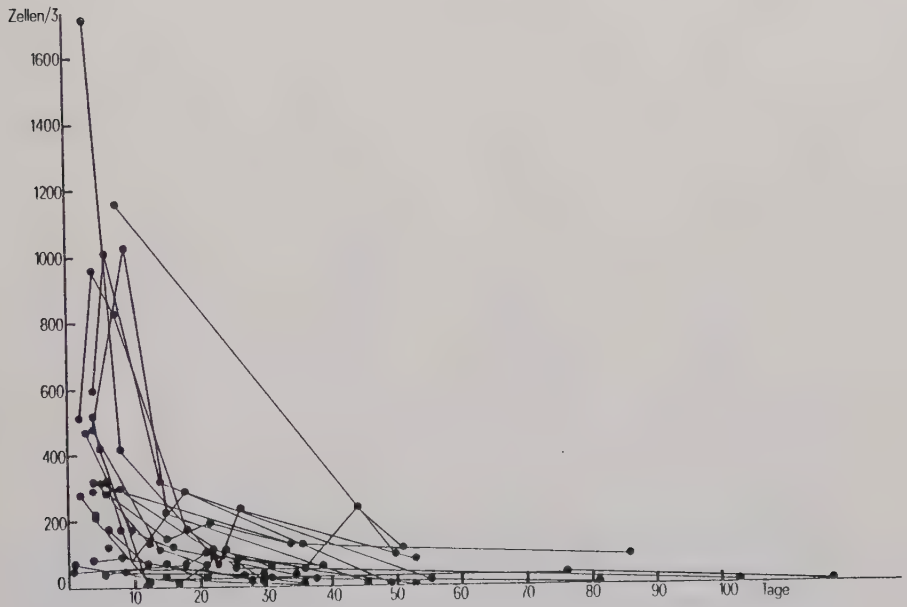
Gegenüber den vorher diskutierten Kurven ergibt sich kein besonderes Verhalten.

Graph 36: Zeitliches Verhalten der Zellen bei den parinfektiösen ME



Bis auf zwei Verläufe, die mit einer hohen Zellzahl beginnen, liegen die anderen im Bereiche niedriger Werte. Allgemein besteht eine Normalisierungstendenz.

Graph 37: Zeitliches Verhalten der Zellen bei den postinfektiösen ME



Gegenüber den Kurven für die Pleozytosen ergibt sich kein besonderes Verhalten.

3.12 Zelldifferenzierung

Im Folgenden wird nun das Verhalten der einzelnen Zellarten untersucht. Alle Angaben erfolgen in Prozent.

Tabelle 31: Lymphozyten

	Tage 1 - 5	6 - 10	≥ 11	Mittelwert
alle Pat.	59.0	75.0	75.1	71.2
ME1	77.4	68.4	67.5	68.9
ME2	55.3	85.0	65.8	65.1
ME3	53.8	68.9	80.2	71.8
P3	66.4	78.0	61.5	65.3
P4	60.8	68.4	76.8	72.6
P5	39.6	85.3	74.4	73.8

Betrachtet man das Zellverhalten bei allen 60 Patienten, so steigt der Anteil der Lymphozyten erst nach dem fünftem Tag auf 75 % an und bleibt dann auf diesem Wert. Ein hoher Lymphozytenanteil in den ersten fünf Tagen tritt bei den primären ME auf. Dieser Anteil sinkt nach zehn Tagen auf 67.5%. Die parainfektiösen ME haben anfangs nur 55.3% Lymphozyten. Danach erfolgt in den Tagen 6 - 10 ein starker Anstieg auf 85 % mit einem späteren Abfall auf 65.8%. Die postinfektiöse ME-Gruppe erreicht ihr Maximum (80.2%) erst nach 10 Tagen. Ein ähnliches Verhalten wie bei den parainfektiösen ME zeigt sich bei den Patienten mit mäßiger Pleozytose. Entsprechendes Verhalten wie bei der postinfektiösen ME haben die Lymphozyten der deut-

lichen Pleozytosegruppe. Patienten mit starker Pleozytose zeigen in den ersten fünf Tagen einen sehr geringen Anteil (39.6%), um dann über ein Maximum (85.3%) später auf 74.4% abzufallen.

Tabelle 32: Monozyten

	Tage 1 - 5	6 - 10	≥11	Mittelwert
alle Pat.	14.8	9.3	14.9	13.9
ME1	3.5	11.6	18.1	15.2
ME2	20.4	4.1	21.5	18.7
ME3	14.9	8.9	9.8	10.7
P3	19.6	15.8	20.2	19.3
P4	10.5	10.8	12.9	11.5
P5	37.7	3.9	15.8	15.1

Auffällig ist das Verhalten bei den primären ME. Mit einem am Anfang geringen Prozentsatz von nur 3.5 steigen sie nach dem 10.Tag auf 21.5% an. Ebenso auffällig ist das Verhalten der Patienten mit starker Pleozytose. Von einem hohen Anteil von 37.7% fallen die Lymphozyten ab dem sechsten Tag um eine Zehnerpotenz auf nur 3.9% ab. Nach dem 10.Tag erfolgt wieder ein Anstieg auf den Mittelwert.

Tabelle 33: Makrophagen

	Tage 1 - 5	6 - 10	≥ 11	Mittelwert
alle Pat.	3.7	3.8	3.8	3.9
ME1	1.3	1.9	3.8	4.7
ME2	10.1	4.1	6.4	7.4
ME3	2.2	5.7	4.6	4.3
P3	8.2	5.6	3.1	4.4
P4	1.2	5.8	4.2	3.4
P5	22.0	0.3	2.9	4.2

Betrachtet man alle Patienten, so bleibt der Anteil der Makrophagen über die ganze Erkrankungsdauer konstant. Ebenso auffällig wie bei den Monozyten ist das Verhalten der Makrophagen bei den parainfektiösen ME und bei den Patienten mit starker Pleozytose. Ein relativ hoher Anteil in den ersten fünf Tagen zeigt sich bei der mässigen Pleozytosegruppe. Nach zehn Tagen werden Werte unter dem Mittelwert erreicht.

Tabelle 34: Neutrophile

	Tage 1 - 5	6 - 10	≥11	Mittel-wert
alle Pat.	21.2	11.6	4.5	8.3
ME1	24.3	12.8	4.3	8.2
ME2	10.0	4.3	1.0	4.4
ME3	24.8	13.1	4.9	11.3
P3	2.2	7.6	10.3	7.8
P4	25.4	12.9	2.7	9.9
P5	0.6	7.3	5.3	5.4

Bei der Gesamtbetrachtung ist der Anteil der Neutrophilen in den ersten fünf Tagen doppelt so hoch wie in dem Zeitraum von 6 - 10 Tagen. Danach ist ein weiterer Abfall zu verzeichnen. Das gleiche Verhalten zeigen die Patienten der primären, der para- und postinfektiösen ME, wobei der Anteil an Neutrophilen bei den parainfektiösen ME insgesamt geringer ist. Eine ansteigende Tendenz ist bei Patienten mit mäßiger Pleozytose festzustellen von 2.2% über 7.6% auf 10.3%. Am auffälligsten sind die Patienten mit starker Pleozytose. Mit nur einem Anteil von 0.6% in den ersten fünf Tagen, steigen diese Zellen ab dem sechsten Tag auf 7.3% an. Später erfolgt wieder ein Abfall auf 5.3%.

Plasmazellen

Während bei zwei Patienten keine Differenzierung der Zellen vorlag, wurden bei allen anderen Plasmazellen nachgewiesen. Bei 27 der 60 Patienten betrug ihr Anteil bis zu 8 %. Bei 13 Patienten traten Plasmazellen am Ende der ersten Erkrankungswoche auf. Weitere sechs Patienten hatten Plasmazellen nach zwei Wochen, vier nach drei Wochen und vier später. Acht Patienten hatten eine γ-Globulinerhöhung über 20 %.

Tabelle 35 nennt die Anzahl der Patienten mit primären, para- und postinfektiösen ME, bei welchen Plasmazellen auftraten. Die Verteilung in den Pleozytosegruppen gibt Tabelle 36 wieder.

Tabelle 35 und 36: Ein Patient konnte nicht eingeordnet werden. Prozentangaben in Klammern.

	Anzahl		Anzahl
ME1	5 (19.3)	P1	0
ME2	6 (23.0)	P2	0
ME3	15 (57.7)	P3	4 (14.8)
	26(100)	P4	20 (74.0)
		P5	3 (11.1)
			27(100)

Über die Hälfte aller Patienten, bei denen Plasmazellen auftraten, hatte eine postinfektiöse ME. 74% der Patienten mit Plasmazellen reagierten mit einer deutlichen Pleozytose.

Tabelle 37: Verteilung der Patienten mit Plasmazellen über die Schweregrade. Prozentangaben in Klammern.

	Schweregrad 1	2	3	4	5	6
Anz.	0	7(25.9)	11(40.7)	6(22.2)	2(7.4)	1(3.7)

Schweregrad 3 trat bei 40.7% der Patienten mit Plasmazellen auf, während die Schweregrade 2 und 4 mit 25.9% bzw. 22.2% vertreten waren.

Tabelle 38: Altersverteilung
Prozentangaben in Klammern.

	Alter 11-20	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70
Anz.	4(14.8)	6(22.2)	10(37.0)	2(7.4)	5(18.5)	0

Der Schwerpunkt der Altersverteilung liegt bei den Altersklassen 21-30 und 31-40 Jahre.

Tabelle 39: Geschlechtsverteilung
Prozentangaben in Klammern.

	Geschlecht männlich	weiblich
Anzahl	16(59.3)	11(40.7)

Die Männer wiesen mit 59.3% häufiger Plasmazellen auf als die Frauen.

Tabelle 40 zeigt den Ausgang der Erkrankung bei den 27 Patienten mit Plasmazellen.

Ausgang 1	2	3	4	5	6
Anz. 14(51.9)	10(37.0)	1 (3.7)	0	1 (3.7)	1 (3.7)

Über die Hälfte der Patienten war nach der Erkrankung wieder vollständig gesund.

Eosinophile

Eine Eosinophilie trat bei neun Patienten auf. Zwei Fälle in der primären, ein Fall in der parainfektiösen und sechs Falle in der postinfektiösen Gruppe. Während bei sieben Patienten Eosinophile bis zu 3 % auftreten, zeigten zwei Patienten auffällige Werte. Die Absolutwerte für Eosinophile waren bei beiden Patienten normal.

Bei der 27jährigen Patientin J. R. waren bei Erstpunktion am achten Erkrankungstag im Liquor 13 % Eosinophile bei einer lymphozytären Pleozytose mit 815/3 Zellen nachweisbar. Eine zweite Liquoruntersuchung erfolgte am neunten Erkrankungstag. Bei dieser Messung war der Anteil der Eosinophile auf 3 % zurückgegangen. Es bestand weiterhin eine lymphozytäre Pleozytose mit 1032/3 Zellen. Das Gesamteiweiß war einmal mit 49 mg/dl und das andere Mal mit 46 mg/dl leicht erhöht. Die Albumine waren als Ausdruck der Schrankenstörung erhöht. Ab 15. Tag trat eine β-Globulinerhöhung auf. Bei zwei IgG-Bestimmungen war die eine am neunten Tag mit 0.061 g/l erhöht. Bei der zweiten Messung lagen die IgG mit 0.024 g/l im Normalbereich. Im Serum lagen alle Werte bis auf die BKS mit 25/58 im Normalbereich. Eine Untersuchung

auf Parasiten wurde nicht durchgeführt. Am 46.Tag waren alle Liquorwerte normal.

Der 54jährige Patient W. F., der vom 21.-26. Erkrankungstag in einem auswärtigen Krankenhaus lag, zeigte bei der Liquorpunktion am 27.Tag eine Eosinophilie mit 39 %. Nach acht Tagen fiel der Anteil auf 14 %. Am Ende der sechsten Woche waren nur noch 5 % Eosinophile nachweisbar, die nach der 11.Woche völlig verschwanden. Das Zellbild war sehr auffällig. Am 27.Tag waren erstmals 46 % Lymphozyten, 12 % Monozyten, 39 % Eosinophile, 2 % Makrophagen und 1 % Basophile bei einer Gesamtzellzahl von 322/3 Zellen und einem auf 154 mg/dl erhöhtem Gesamteiweiß nachweisbar. Am 35.Tag stieg der Anteil der Neutrophilen auf 19 %, während der Anteil der Eosinophilen auf 14 % fiel. Zu diesem Zeitpunkt erschienen auch Plasmazellen. Die übrigen Anteile zeigten wenig Änderungen. Mit 73 % Lymphozyten, 10 % Makrophagen und 10 % Monozyten, 1 % Neutrophile, 5 % Eosinophile und 1 % Basophile fiel die absolute Zellzahl auf 74/3 bei einem Anstieg des Gesamteiweißes auf 187 mg/dl. Am 76.Tag stieg die Zellzahl auf 130/3 wieder an, das Gesamteiweiß ging auf normale Werte zurück.
Das Zellbild veränderte sich stark. Alle mononuklearen Zellen waren zu je 4 % vorhanden, aber der Anteil der Neutrophilen stieg auf 88 %. Bei den nächsten zwei Liquorpunktionen stiegen die Lymphozyten auf 93 % an und die Monozyten waren zu 7 % vertreten. Der Zellgehalt lag mit leicht erhöhtem Eiweiß bei 22/3 Zellen. Das IgG war am 35.Tag normal, stieg dann bis zum 56.Tag auf 0.255 g/l an und normalisierte sich innerhalb 30 Tagen. Im Serum waren die Immunglobuline der Klasse IgM erhöht. Untersuchungen auf Parasiten verliefen immer negativ.

Basophile

Bei acht Patienten zeigten sich Basophile von 1 - 2 % Anteil an den Gesamtzellen. Bei einem Patienten, der schon bei den Eosinophilen auffällig war, war der Anteil der Basophile auf 5 % erhöht, fiel dann aber innerhalb eines Monats auf Null.

Bei allen Patienten fiel ein sehr buntes Zellbild auf, sehr oft mit einem häufigen Wechsel des Zellbildes von granulozytärer zu lymphozytärer Pleozytose und umgekehrt.

Sieben der Patienten hatten eine deutliche, zwei eine starke Pleozytose. Bei der Verteilung in den ME-Gruppen waren mit sechs Patienten die postinfektiösen ME am häufigsten beteiligt, während Basophile bei zwei der parinfektiösen ME und bei einer der primären ME festgestellt wurde.
Die anderen Parameter waren alle unauffällig.

Atypische Zellen

Atypische Zellen von 1 - 9 % wurden bei zwölf Patienten gesehen. Häufig traten danach Plasmazellen im Liquor auf. Wie bei den Basophilen berichtet, fiel auch hier auf, daß die Zellbilder sehr bunt waren und ein häufiger Wechsel von granulozytärer Pleozytose zur lymphozytärer Pleozytose auftrat.

3.13 Liquorglucose

Der Liquorzucker wurde in die Bereiche "erniedrigt", "normal" und "erhöht" eingeteilt. Die Einordnung erfolgte durch Vergleich des gemessenen Glucosewertes mit dem Sollglucosewert für die Liquores. Der Sollwert wurde aus dem gemessenen Blutglucosewert durch Multiplikation mit dem Faktor 0.6 ermittelt. Es waren 35 Patienten, bei den Liquor- und Blutglucosewerte vorlagen.

Von den 35 (100%) Patienten war der Glucosewert von 22 (62.9%) erniedrigt, bei 13 (37.1%) lag er im Normalbereich. Eine Erhöhung des Liquorzuckers wurde nicht beobachtet.

3.14 Serologie

Durch den Nachweis virusspezifischer Antikörper konnte bei vier Patienten die Diagnose gesichert werden. Klinik, Blut- und Liquorbefunde der drei Patienten mit gesicherter FSME werden im Punkt 3.16 beschrieben.

Der Verlauf einer gesicherten Cocksackie B5-Meningoenzephalitis soll hier geschildert werden.
Der 16jährige Patient D. Sch. wurde nach einem fieberhaften grippalen Infekt zunehmend somnolent. Außerdem entwickelte sich innerhalb von drei Tagen ein deutlicher Meningismus. Mit Kopfschmerzen vor allem frontal, wurde der somnolente Patient am 19.5.81 in die Klinik aufgenommen. Zu den Vigilanzstörungen und dem Meningismus traten im Laufe der Erkrankung keine weiteren Störungen auf. EEG und CT ergaben keine pathologischen Befunde.

Der Patient konnte nach 25 Tagen wieder gesund entlassen werden.

Die Liquorentnahmen erfolgten am 4. und 14. Erkrankungstag. Bei einem leicht erhöhten Gesamteiweiß von 51 mg/dl stieg die Zellzahl von 145/3 auf 284/3 Zellen. Die erste Liquorpunktion ergab folgende Zellen: 51 % Lymphozyten, 29 % Monozyten, 8 % Neutrophile, 3 % Basophile und 9 % atypische Zellen. Die zweite Messung zeigte folgende Verteilung: 85 % Lymphozyten, 7 % Monozyten, 6 % Makrophagen und 2 % Plasmazellen. Zu diesem Zeitpunkt waren bei normalem Albuminanteil die β- und γ-Globuline im Liquor erhöht. Die Nachuntersuchung, 14 Tage nach Entlassung, zeigte normalisierte Liquorwerte für Zellen (12/3) und Gesamteiweiß (40mg/dl). Die BKS fiel von anfänglich 27/55 auf 3/6. Eine quantitative Immunglobulinbestimmung wurde nicht durchgeführt. Im Liquor konnten am 14. Erkrankungstag IgM-Antikörper gegen die Viren der Cocksackiegruppe B5 nachgewiesen werden. Der Nachweis virusspezifischer Antikörper im Blut fiel am Anfang der Erkrankung negativ aus. Ein KBR für Cocksackie B5 von 1 : 16 im Blut wurde bei der Nachuntersuchung festgestellt. Ein IgM-Nachweis wurde nicht durchgeführt.

Ein abgelaufener Enterovirusinfekt kam bei sechs Patienten als mögliche Ursache der Meningoenzephalitiden in Betracht und bei einem Patienten waren die IgM für Cocksackie B3 im Blut grenzwertig. An einer Herp-Angina litt ein Patient. Serologisch wurde keine Untersuchung auf Antikörper gegen Cocksackie der Gruppe A durchgeführt. Eine Mononukleose als Ursache für die Meningoenzephalitiden von vier Patienten konnte nicht eindeutig nachgewiesen werden.

3.15 Immunglobuline

Bei 31 von 60 Patienten wurden Immunglobuline im Liquor oder Blut gemessen. Eine Blut- und Liquorglobulinbestimmung wurde bei 15 Patienten durchgeführt. Bei den Messungen lagen die IgG-Werte im Liquor zwischen 0.023 g/l und 0.454 g/l. Als Normalbereich sind Werte zwischen 0.02 - 0.04 g/l definiert.

Bei normalem IgG im Blut waren die IgG im Liquor bei neun Patienten erhöht. Zwei Patienten hatten erhöhte IgG im Serum, für den Liquor lagen keine Werte vor. Erhöhte IgM im Serum ohne Vergleichsmessung im Liquor zeigten fünf Patienten. Bei allen übrigen lagen die Messungen im Normalbereich.

Aufgrund der wenigen und sporadisch durchgeführten Messungen, können keine zulässigen Globalaussagen getroffen werden.

3.16 FSME

Von den sechs Fällen mit gesicherter oder fraglicher FSME sind die Fälle mit IgM-positiven Befunden in Tabelle 41 für die Klinik und für die Liquor- und Serumbefunde beschrieben.

Bei den drei anderen fraglichen Fällen werden Klinik und Liquor- und Serumbefund zum Vergleich in der Tabelle 42 aufgeführt.

Tabelle 41: IgM - positive FSME

Bl. 1

	Patienten 21	46	49
Alter	45	55	39
Geschlecht	weiblich	weiblich	männlich
Erkrankungs-beginn	September	September	Mai
Schweregrad	2	4	4
Ausgang	Parästhesien armbetont	restitutio ad integrum	geringe Facialisparese beidseits, Parästhesien linker Arm
Prodrome	Fieber Kopfschmerzen Erbrechen Müdigkeit	Fieber Diarrhoe Infekt	Infekt
Prodrome-dauer	3 Tage	5 Tage	8 Tage
Klinik	leichte Parese armbetont leichte Parästhesien armbetont, Hirnnerv III Meningismus	Koma Grand-mal-Anfälle Meningismus	leichte Parästhesien aller Extremitäten, Tetraplegie, deutliche cerebelläre Stör.,Hirnnerven III, VI,VII,VIII Koma, Meningismus

Tabelle 41: IgM - positive FSME

	Patienten 21	46	49
EEG	pathologisch	pathologisch	pathologisch
CT	normal	pathologisch	pathologisch
Blut- Serologie	FSME IgM positiv am 19. Erkrankungstag	FSME IgM positiv am 7.Erkrankungstag	FSME IgM negativ
Liquor- Serologie	nicht untersucht	FSME IgM positiv am 7.Erkrankungstag	FSME IgM negativ am 14.Erkrankungstag FSME IgM positiv und KBR 1:8 am 16. Erkran- kungstag
Anamnese	Zeckenbiß 14 Tage vor Erkrankungsbeginn juckende Rötung am Unterbauch	Zeckenexposition nicht eruierbar	Zeckenbiß fraglich Beruf: Landwirt

Tabelle 41: IgM - positive FSME

	Patienten		
Liquor	21	46	49
Zellen[1]	deutliche Pleozytose (108/3)	starke Pleozytose (1490)	starke Pleozytose (2960)
Zellbild	Plasmazellen am 5. u. 20.Tag - Monozyten Lymphozyten, Neutrophile ab 20.Tag Lymphozytose ab 90.Tag normale Zellz.	Plasmazellen am 23.Tag Monozyten Makrophagen Lymphozyten b 15.Tag Lymphozytose	Plasmazellen am 4.+5.Tag Atypische Zellen vom 2. bis 53.Tag, buntes Zellbild wechselnd zwischen Granulo- u. Lymphozytose
Gesamteiweiß[2]	49 - 80 mg/dl	27 - 142 mg/dl	63 - 186 mg/dl
Erythrozyten[2]	6 - 321	48 - 1330	8550 - 120 000
Aussehen	immer klar	blutig/xanthochrom vom 4. - 40.Tag, sonst klar	blutig/xanthochrom vom 3. - 15.Tag, sonst klar
Albumine	nicht erhöht ab 20.Tag	normal	erhöht ab 4.Tag
α_1-Globuline	normal	normal	normal
α_2-Globuline	normal	normal	normal
β-Globuline	normal	leicht erhöht ab 23.Tg	normal
γ-Globuline	nicht erhöht ab 20.Tg	normal	leicht erhöht ab 18.Tag
IgG	nicht untersucht	normal	erhöht

(1) - Höchstwerte (2) - niedrigster und höchster Wert

Tabelle 41: IgM - positive FSME

Blut	Patienten 21	46	49
BKS	57/195 am 6.Tag 77/117 am 20.Tag 30/58 am 90.Tag	nicht untersucht	96/138 am 17.Tag 51/100 am 30.Tag
IgG	nicht untersucht	normal	erhöht
IgM	nicht untersucht	erhöht	normal
Albumine	leicht erhöht	erhöht	erhöht
α_1-Globuline	normal	normal	leicht erniedrigt
α_2-Globuline	normal	normal	leicht erhöht
β-Globuline	normal	normal	leicht erniedrigt
γ-Globuline	normal	normal	leicht erniedrigt

Tabelle 42: Fragliche FSME-Fälle

	Patienten		
	28	34	51
Alter	32	32	40
Geschlecht	weiblich	weiblich	männlich
Erkrankungs-beginn	August	Juli	August
Schweregrad	3	3	4
Ausgang	Fußheberschwäche rechts Parästhesien rechter Fuß	Nackenschmerzen Rückenschmerzen	restitutio ad integrum
Prodrome	Neuralgie des rechten Beines aufssteigend in zwei Wochen bis in den Rücken, Kopfschmerzen	Fieber Gliederschmerzen allgemeine Schwäche	Fieber Übelkeit Erbrechen Appetitlosigkeit, Infekt allgemeine Schwäche
Prodromdauer	28 Tage	10 Tage	8 Tage
Klinik	Fußheberschwäche rechts Hypästhesie rechter Unterschenkel, Ataxie, Blasenstörungen, depressive Verstimmung Verlangsamung, Meningismus	Koma Hirndruck Durchgangssyndrom Meningismus	deutliche cellebelläre Störungen, Blasenstörungen, Tetraparese Somnolenz Meningismus

Tabelle 42: Fragliche FSME-Fälle

	Patienten 28	34	51
EEG	o.B.	pathologisch	pathologisch
Blut-Serologie	nicht untersucht	FSME KBR 1:64 am 13.Erkrankungstag IgM nicht untersucht	nicht untersucht
Liquor-Serologie	nicht untersucht	FSME KBR 1:32 am 23.Erkrankungstag IgM nicht untersucht	FSME KBR 1:8 am 8.Erkrankungstag IgM nicht untersucht
Anamnese	Zeckenbiß unterhalb des rechten Knies vor vier Wochen, Erythema chronicum migrans im rechten Kniebereich Beruf: Gärtnerin	fraglicher Zeckenbiß multiple Insektenstiche an den Unterschenkeln	Zeckenbiß nicht eruierbar Wohnort im Endemiegebiet Niederbayern Beruf: Gärtner

Tabelle 42: Fragliche FSME-Fälle

Bl. 3

Liquor	Patienten 28	34	51
Zellen[1]	deutliche Pleozytose (692)	deutliche Pleozytose (327)	deutliche Pleozytose (167)
Zellbild	Lymphozytose Plasmazellen am 20. Erkrankungstag	Lymphozytose Plasmazellen am 9., 22. und 36. Erkrankungstag	Lymphozytose Plasmazellen am 10. Erkrankungstag, Granulozytose am 3. Tag, dann wechselnd auf Lymphozytose
Gesamteiweiß[2]	29 - 236 mg/dl	44 - 99 mg/dl	37 - 59 mg/dl
Erythrozyten[2]	1 - 620	6 - 253	75 - 15400
Aussehen	immer klar	immer klar	blutig/klar bei erhöhter Erythrozytenzahl (2x) ansonsten klar
Albumine	erhöht	erhöht	normal
α_1-Globuline	normal	normal	normal
α_2-Globuline	normal	normal	normal
β-Globuline	normal	erhöht	stark erhöht
γ-Globuline	erhöht	stark erhöht	erhöht
IgG	nicht untersucht	nicht untersucht	nicht untersucht

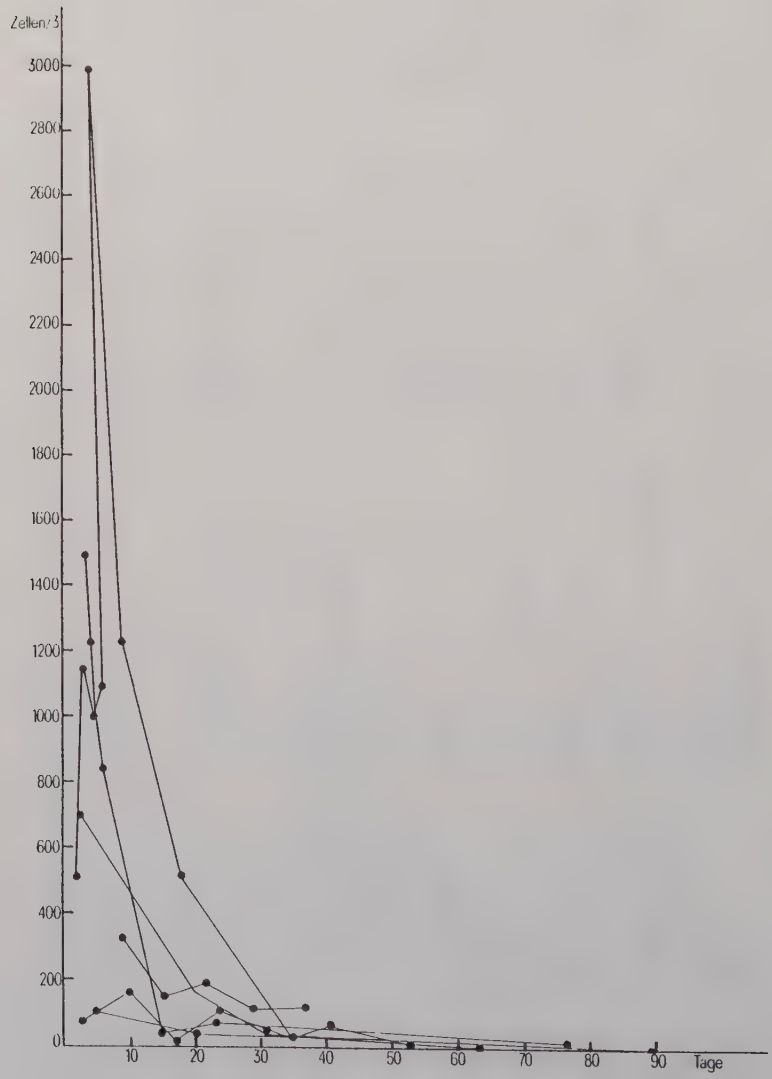
(1) - Höchstwerte (2) - niedrigster und höchster Wert

Tabelle 42: Fragliche FSME-Fälle

	Patienten		
Blut	28	34	51
BKS	15/36 am 3.Erkrankungstg. 23/56 am 9. "	39/59 am 12.Erkrankungstag	24/55 am 4.Erkrankungstag 13/40 am 27. "
IgG	nicht untersucht	normal	nicht untersucht
IgM	nicht untersucht	erniedrigt	nicht untersucht
Albumine	erhöht	Elektrophorese	Elektrophorese
α_1-Globuline	erhöht	nicht gemacht	nicht gemacht
α_2-Globuline	normal		
β-Globuline	leicht erniedrigt		
γ-Globuline	leicht erniedrigt		

Die Graphs 38 - 42 geben den zeitlichen Verlauf der Zellanzahl, des Gesamteiweißes, der Albumine, β- und γ-Globuline der FSME-Patienten wieder.

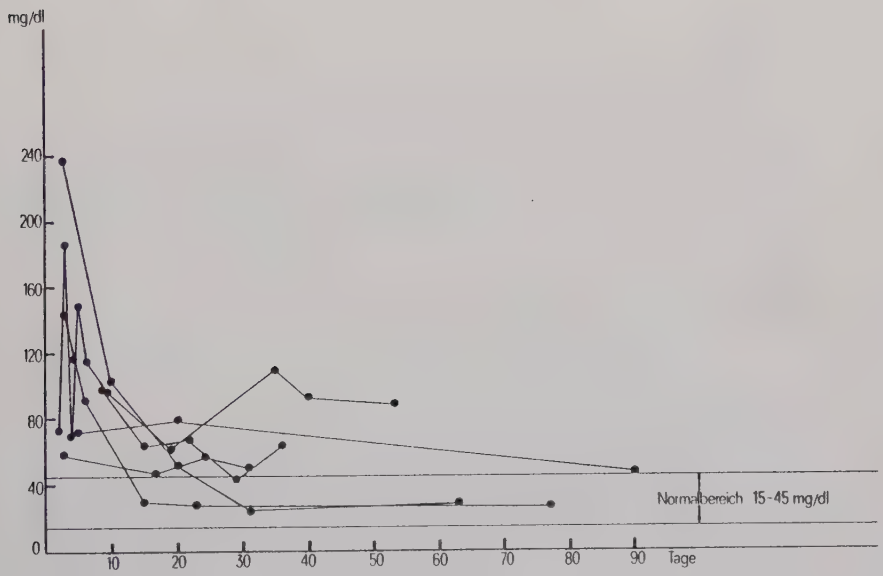
Graph 38: Zellen



Vier Patienten liegen mit Zellanzahlen von 101 - 1000/3 im Bereich der deutlichen Pleozytose. Zwei Patienten reagierten mit Werten über 1000/3 bis zu 2960/3 Zellen, wobei diese 2960/3 Zellen mehr für eine Reizpleozytose sprechen.

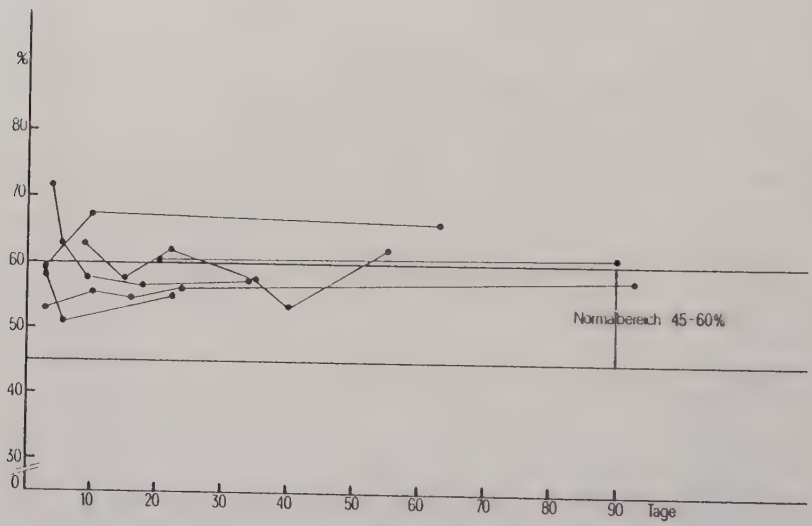
Im Verlauf zeigt sich eine sehr schnelle Abnahme der Zellzahl zu Werten zwischen 50 und 200/3 Zellen. Nach 50, spätestens 90 Tagen hat sich die Zellzahl bei allen Patienten normalisiert.

Graph 39: Gesamteiweiß



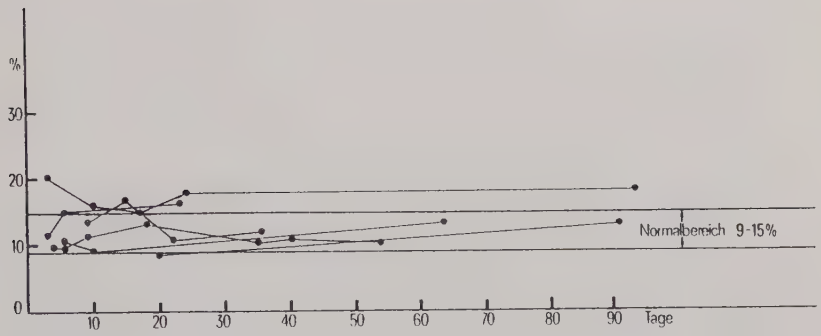
Zwei Patienten zeigen in den ersten Erkrankungstagen einen sehr starken Anstieg des Gesamteiweißes, das innerhalb der ersten zwanzig Tage auf den Normalbereich zurückgeht und konstant bleibt. Das Gesamteiweiß aller anderen Patienten liegt außerhalb des Normalbereiches und zeigt keine klare Tendenz zur Normalisierung.

Graph 40: Albumine



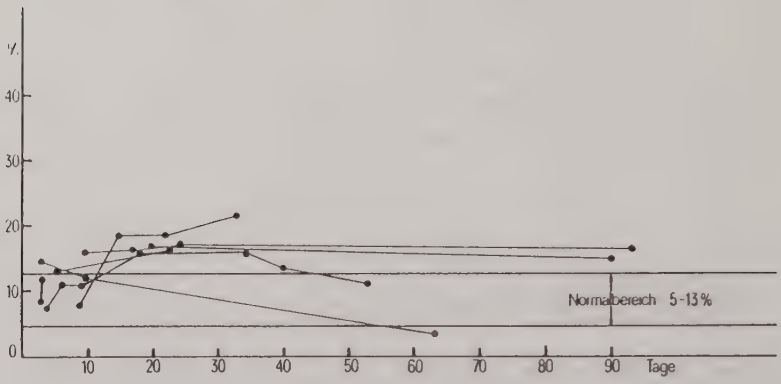
Die Werte streuen um die obere Grenze des Normalbereiches mit keiner klaren Tendenz.

Graph 41: β-Globuline



Ab 30. Tag liegen fünf der sechs Patienten mit ihren β-Globulinen stabil im Normalbereich. Ein Patient zeigt ab dem 24. Tag konstant erhöht β-Globuline.

Graph 42: γ-Globuline



Die Werte der γ-Globuline liegen anfangs eng beieinander, zeigen aber nach 10 Tagen eine divergierenden Verlauf. Eine Tendenz ist nicht erkennbar.

4 DISKUSSION

Akute Enzephalitis kann primär, para- oder postinfektös sein, sie kann epidemisch oder sporadisch auftreten. Die primäre Meningoenzephalitis ist eine Folge direkter Invasion eines Erregers, in den meisten Fällen Viren. Para- und postinfektiöse Meningoenzephalitis ist häufig eine Manifestation allergisch-hyperergischer Vorgänge. Sie tritt nach einer grippeartigen Vorerkrankung mit oder ohne krankheitsfreiem Intervall auf [1, 13].

Eine nicht unbeträchtliche Anzahl abakterieller Enzephalitiden und Meningitiden bleibt ohne Erregernachweis, auch wenn aufgrund der Liquorbefunde und deren Merkmale häufig eine virale Genese angenommen werden kann [9] Auch Monto Ho 13 berichtet von 71 % ätiologisch ungeklärter Enzephalitiden. In der retrospektiven Studie von Kennard und Swash 17 war bei 20 % aller Fälle eine ätiologische Diagnose möglich.

Oft fehlen auch anfangs Hinweise auf eine entzündliche Erkrankung der ZNS, da Fieber und Meningismus fehlen können oder stark im Hintergrund stehen, sodaß manche Fälle verkannt werden können.

Selten treten akute psychische Störungen als alleiniges Erstsymptom auf. In der Literatur [5] wird von 13 Fällen mit akuten psychotischen Symptomen berichtet, bei denen eine virale Enzephalitis gesichert werden konnte. Pommerer, Pils und Harrer (1983) beschrieben einen Fall [23], bei dem als Erstmanifestation einer akuten Epstein-Barr-Enzephalitis eine globale Amnesie im Vordergrund stand.

In der vorliegenden Studie waren allerdings die serologischen Ergebnisse enttäuschend. Bei vier Patienten gelang ein Nachweis einer frischen IgM-positiven Meningoenzephalitis(bei drei eine FSME und bei einem Patienten eine CocksackieB5-ME), bei einem weiteren Patienten eine FSME mit einem KBR von 1 : 64, der als beweisend für eine frische Infektion angesehen werden kann 24].

Für den Kliniker, der sich der akuten Problematik gegenübersieht, ist zwar eine virologische Diagnostik wichtig, sie bleibt aber oft unbefriedigend, weil bei serologischen Untersuchungen eine Vielzahl von Viren ausgetestet werden muß und weil dadurch eine unvermeidliche zeitliche Verzögerung entsteht, bevor die serologischen Ergebnisse zu Verfügung stehen. Deshalb ist,neben der klinischen Diagnostik einer der aussagekräftigsten Einzeltests die Untersuchung des Liquors [13].

Eine Liquorpleozytose ist ein wichtiger Hinweis für das Vorliegen eines erregerbedingten entzündlichen Prozesses. Lymphozytäre Pleozytosen werden in der Literatur [Illis, 1977] allgemein als eine Zellreaktion bei Virusmeningoenzephalitiden angesehen, wobei vorher durchaus eine granulozytäre Reaktion bestanden haben kann, z.B. bei der Herpes-Enzephalitis [26].

Zellvermittelte Immunantworten sind komplexe Reaktionsabläufe, bei denen T- und B-Lymphozyten und Makrophagen beteiligt sind 16 . Wie festgestellt wurde, üben Makrophagen einen zentralen Einfluß auf die Immunantwort aus, indem sie den T- und B-Lymphozyten Antigene präsentieren und damit die Immunantwort einleiten. Später werden sie

als Effektorzellen von den Lymphozyten gerufen. T-Lymphozyten geben immunaktive Substanzen (Lymphokinine) ab, welche die Makrophagen anlocken und ihre Phagozytoseaktivität erhöhen. B-Lymphozyten geben Immunglobuline ab, die sich an der Makrophagenoberfläche anheften und mit dieser Immunbewaffnung die Makrophagen zu Immunzellen machen.

In der vorliegenden Untersuchung fiel auf, daß während der ersten fünf Tage bei den parainfektiösen ME der Mittelwert für die Makrophagen 10.1% betrug und bei den Patienten, die mit starker Pleozytose reagierten, der Anteil dieser Zellen mit 22 % extrem hoch war, während der Mittelwert für Makrophagen bei allen Patienten über den gesamten Erkrankungszeitraum relativ konstant bei 3.9% blieb (Tabelle 33). Außerdem war der dementsprechende Mittelwert der Makrophagen bei parainfektiöser ME doppelt so hoch. Bei allen anderen Gruppen wurden zu keiner Zeit Werte über 8.2% erreicht, ihr Verhalten zeigt mit anfänglich niedrigen Werten kleine Schwankungen um ihren jeweiligen Mittelwert.

Ein ebenso auffälliges Verhalten dieser zwei oben erwähnten Gruppen zeigte sich bei ihrer monozytären Reaktion, wobei vor allem bei Patienten mit starker Pleozytose der Anteil der Monozyten am 1. bis 5.Tag mit 37.7% hervorstechend war und sich später eine Angleichung an den gesamten Mittelwert ergab (Tabelle 32). Im Mittel reagierten alle Patienten mit 14.8% an Monozyten am 1. bis 5.Tag, vom 6. bis 10.Tag folgte eine Absenkung auf 9.3%, die dann wieder an den anfänglichen Wert angeglichen wurde.

Bei den Lymphozyten ergab sich über alle Patienten gemittelt anfangs ein relativ niedriger Wert von 59 %, der bei mehreren Patienten mit einergranulozytären Anfangsreaktion erklärt werden kann. Dieser Mittelwert erhöhte sich nach fünf Tagen auf 75 % und zeigte dann weiterhin konstantes Verhalten (Tabelle 31). Auffällig war hier wiederum die Gruppe der parainfektiösen ME, deren lymphozytäre Reaktion erst ab dem 6. bis 10.Tag mit 85 % voll einsetzte, nachdem anteilig die Monozyten und Makrophagen zurückgegangen waren. Noch drastischer zeigte sich dies bei den Patienten, die mit einer Zellzahl über 1000/3 reagierten, da deren Lymphozyten von anfänglich 39.6% auf 85.3% anstiegen und sich dann auf den Mittelwert reduzierten. Weiter fiel auf, daß bei der Gruppe der postinfektiösen ME nach zehn Tagen der Anteil der Lymphozyten mit 80.2% deutlich über dem Mittelwert lag.

Der Anteil der Neutrophilen aller Patienten war in den ersten fünf Tagen 21.2% und fiel nach zehn Tagen auf ein Fünftel dieses Wertes, der damit nur der Hälfte des Durchschnittswertes entsprach (Tabelle 34). Eine Ausnahme machten die Patienten mit mäßiger Pleozytose, bei denen der Neutrophilenanteil stetig zunahm, und die Patienten mit starker Pleozytose, deren Neutrophilenanteil anfangs extrem niedrig (0.6%) war, sich später aber ihrem Mittelwert näherte.

Die vergleichende Betrachtung der Verteilungen der Zellzahl und des Gesamteiweißes (Graphs 8 und 31) und ihrer Änderungen zeigt, daß bereits am 1. bis 5.Tag bei 90.3% aller Patienten im Liquor ein erhöhter Proteingehalt gemessen wurde und 85 % der Patienten mit

deutlicher oder starker Pleozytose reagierten. Nach 30 Tagen hatte sich bei 78 % der Patienten der Proteingehalt normalisiert, während noch bei 30 % eine deutliche Pleozytose festzustellen war und bei immerhin 50 % die Zellzahl im Bereich 21 - 100/3 Zellen lag.

Erhöht war der Anteil der Albumine bei 45 Patienten, was als Ausdruck einer Schrankenstörung und zusätzlich einer als Folge der entzündlichen Affektionen des Gefäßbindegewebes auftretenden Verquellung des meningealen kollagenen Faserwerkes [Sayk] gewertet werden kann (Tabelle 16).

Da im Hirnstoffwechsel die Lipoide eine ganz besondere Rolle spielen und bei den hirnatrophischen Prozessen die Lipoide im Liquor erhöht sind [Eskuchen], verstärkt sich die Ansicht, daß die β-Globuline mit den Stoffwechselvorgängen des ZNS - vor allem aber mit den Kataboliten - eng im Zusammenhang stehen [7]. In dieser Studie wurde beobachtet, daß vor allem in der Rekonvaleszenz im Mittel nach 22 Tagen 50.9% der Patienten erhöhte β-Globuline bis 29.8% aufwiesen. Die Hälfte der Patienten mit deutlicher Pleozytose und zwei Drittel der Patienten mit starker Pleozytose hatten erhöhte β-Globuline, während bei den Patienten der anderen Pleozytosegruppen nur selten eine Erhöhung der β-Globuline gesehen wurde (Tabelle 16a).

B-Zellen, von Antigenen stimuliert, differenzieren sich in Plasmazellen, welche die Immunglobuline bilden, wobei dieser Vorgang bei viralen Enzephalitiden bis zu einer Woche dauert. Da während der Entzündungsreaktion

die Blut-Hirn-Schranke für Serumproteine einschließlich der Immunglobuline durchlässig ist, steigt im Initialstadium der Erkrankung der Globulingehalt im Liquor. Später erscheinen im Liquor Plasmazellen, die dort Immunglobuline bilden [16].

Eine γ-Globulinerhöhung, kleiner 16 % bei 20.4% der Patienten, kann mit der Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke erklärt werden, bei der sich der Wert der Liquorglobuline dem der Serumglobuline angleicht. Im Bereich 16 - 20 % lagen 18.5% der Patienten, bei denen somit eine autochtone Bildung dieser Globuline diskutiert werden könnte. 14.8% der Patienten zeigten eine autochtone γ-Globulinbildung im Liquor von mehr als 20 % (Tabelle 18).

Pelc, DeMaertelaere und Denolin-Reubens [22] berichten von 12 Fällen, bei denen jeweils zu Beginn der Erkrankung deutlich erkennbare Anteile von 1 - 31 % atypischer Lymphozyten und von 1 - 6 % Plasmazellen auftraten. In der vorliegenden Studie konnten bei 27 von 60 Patienten bis zu 8 % Plasmazellen nachgewiesen werden, wobei diese bei 13 Patienten in der ersten Woche, bei sechs Patienten in der zweiten, bei vier Patienten in der dritten Woche und bei weiteren vier später auftraten. Zusammen mit Plasmazellen wurden bei acht Patienten eine γ-Globulinerhöhung über 20 % und bei zwölf Patienten atypische Zellen von 1 - 9 % gefunden. Außerdem war bei diesen Patienten ein häufiger Wechsel von granulozytärer zu lymphozytärer Pleozytose festzustellen. Die gleichen Autoren berichten über Anomalien bei Plasmazellen, die vor allem zu Beginn akuter Erkrankungen wie z.B. der ME auftreten. Es erscheint deshalb notwendig, auch bei normaler Zellzahl oder nur leichter Erhöhung eine Zelldif-

ferenzierung durchzuführen. Auf reaktive Lymphozyten und Plasmazellen wird in der Literatur auch bei Neurosyphilis, tuberkulöser Meningitis und Multipler Sklerose hingewiesen, wobei deren Beginn weniger akut ist und zeitlich nicht genau festgelegt werden kann [13].

Bei sieben Fällen waren Eosinophile bis 3 % nachweisbar, was auch von Sayk und Schorre [16] bei viralen Infektionen als häufiger Anteil beschrieben wird. Zwei Patienten hatten mit 13 % bzw. 39 % eine deutliche Eosinophilie, die allgemein als Ausdruck einer allergischen oder parasitären Infektion gilt, welche als Ätiologie für diese beiden ME aber nicht bestätigt werden konnten. Zahlreiche andere Ursachen für eine nicht erregerbedingte Liquoreosinophile werden beschrieben [16], wobei hier vor allem interessant ist, daß eine Eosinophilie bei i.v. Gabe von Binotal und Tetracyclinen auftreten kann. Bei beiden Patienten wurde Binotal i.v. verabreicht. Dieses Antibiotikum wurde zwar mehreren Patienten gegeben - ein größerer und höherer Anteil an Eosinophilen wäre also zu erwarten -, diese Zellen entgehen aber vielfach dem Nachweis, weil sie schnell zerfallen und oft schon zwei Stunden nach Liquorentnahme nicht mehr feststellbar sind.

Eventuell hatten beide Patienten eine besondere Disposition, um mit einer Liquoreosinophilie zu reagieren. Zu diesem Thema bleibt noch das Auftreten eosinophiler Zellen im Liquor bei der Anwendung von Gummikathetern bei Ventrikulozisternostomie und bei der Enzephalomyelitis disseminata sowie bei der Subakuten Sklerosierenden Panenzephalitis.

Bei der Aufschlüsselung der Patienten nach ihrem Alter (Tabelle 8 und 9) waren die 21-30 Jährigen, gefolgt von

den 31-40 Jährigen am meisten vertreten. Altersunabhängig reagierten bis zu zwei Drittel der Patienten aller Altersgruppen mit einer deutlichen Pleozytose. Demgegenüber ist die Verteilung in den ME-Gruppen uneinheitlich. An primären Enzephalitiden erkrankten vor allem die 21-30 Jährigen und die 51-60 Jährigen, während die Mehrzahl aller anderen Altersgruppen an postinfektiöser ME litten.

Zwei Drittel des Patientengutes waren männlichen, ein Drittel weiblichen Geschlechts. Männer wie Frauen erkrankten gleich häufig an postinfektiöser ME. Der Anteil derMänner war bei der parainfektiösen ME doppelt so hoch wie derjenige der Frauen, während bei der primären ME der relative Anteil der weiblichen Patienten um die Hälfte höher lag (Tabelle 11). Die Frauen reagierten häufiger mit einer deutlichen oder starken Pleozytose, während dreimal soviel männliche als weibliche Patienten eine mäßige Pleozytose zeigten (Tabelle 26). Auffällig war weiterhin, daß die Männer mit erhöhten γ-Globulinen bevorzugt reagierten.

Über die Hälfte der Patienten mit Schweregrad 2, 3 oder 4 hatte eine deutliche Pleozytose (Tabelle 6). Der wesentliche Anteil aller Schweregrade liegt bevorzugt bei der postinfektiösen ME; lediglich Schweregrad 3 tritt bei allen ME-Gruppen nahezu gleich häufig auf.

Der Schweregrad der Erkrankung ist unabhängig davon, ob bei der Liquoruntersuchung erhöhte oder normale γ-Globuline gemessen wurden, wogegen 40.7% der Patienten mit nachgewiesenen Plasmazellen dem Schweregrad 3 zugeordnet werden mußten.

Betrachtet man nun den Ausgang der Erkrankung des gesamten Patientenkollektivs, so wurde mehr als die Hälfte als geheilt entlassen, ein Drittel zeigte bei der Entlassung noch leichte neurologische Störungen und 6.7% hatten schwere neurologische Störungen. Das Auftreten von Plasmazellen hatte keinen Einfluß auf den Ausgang der Erkrankung, jedoch fiel auf, daß bei Patienten mit leichten neurologischen Störungen vermehrt erhöhte γ-Globuline gemessen wurden. Bei einem Patienten ging die Erkrankung in ein Apallisches Syndrom über, bei vier Patienten (6.7%) führte die Erkrankung ad exitum.

Bei der Obduktion eines dieser Patienten konnte eine akute hämorrhagische Leukenzephalitis mit Betonung im Marklager der linken Hemisphäre sowie eine Einklemmung im Bereich der Medulla oblongata bestätigt werden. Akute hämorrhagische Leukenzephalitis ist ein seltener hyperakter Entzündungsprozess der ZNS. Mit einem abrupten Beginn und schwersten Verläufen ist ihr Ausgang vorwiegend letal. Wie auch bei diesem Patienten geht ihr meist eine Erkrankung des oberen Respirationstraktes voraus [10, 20].

Männer erkranken häufiger als Frauen mit höchster Incidenz im 30. bis 40. Lebensjahr [10]. Histologisch zeigen sich Areale von perivenöser Demyelinisierung und Gewebszerstörung mit mononukleären perivaskulären Exsudaten [14]. Der Liquor zeigt wie auch bei diesem Patienten eine granulozytäre Reaktion. Als Ursache dieser Erkrankung wird eine hyperergische Reaktion des ZNS auf Viren diskutiert [20]. Ein Virus konnte bisher nie nachgewiesen werden.

Bei Patienten mit primärer ME trat entweder vollständige Genesung ein oder sie konnten mit nur leichten neurologischen Störungen entlassen werden.

Der Erkrankungsbeginn war im wesentlichen gleichmäßig über das Kalenderjahr verteilt. Auffällig war allerdings, daß aus der Patientengruppe mit starker Pleozytose niemand im Frühjahr erkrankt war, die meisten jedoch im Sommer. Diese jahreszeitlichen Besonderheiten lassen sich nicht ohne weiteres durch FSME-Erkrankungen erklären. Eine Häufung der Erkrankung mit mäßiger Pleozytose war im Winter zu beobachten.

Vier der 60 Patienten waren nachweislich an FSME erkrankt, bei zwei weiteren Fällen war dies fraglich. Alle Fälle lagen vom Alter und der Jahreszeit her in den in der Literatur [2] angegebenen Morbititätsgipfeln.

An einen Zeckenbiß konnte sich der 40jährige Gärtner mit fraglicher FSME, der im Endemiegebiet Niederbayern wohnt, nicht erinnern. Außer einer einzigen Liquorserologie lagen keine weiteren Messungen wieder im Blut noch im Liquor vor. Da der Patient eine leichte Blut-Hirn-Schrankenstörung aufwies, könnte der KBR von 1 : 8 im Liquor durch die Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke zu erklären sein. Die KBR-Blutwerte waren nicht bekannt, sodaß nicht genau festgestellt werden kann, ob es sich um eine frische oder um eine frühere inapparent [9] verlaufene Infektion handelte. Die Prodrome Fieber, Übelkeit, Erbrechen und allgemeine Schwäche, die acht Tage vor der neurologischen Erkrankung auftraten, die deutlichen cerebellären Störungen, das

Alter und der Erkrankungsmonat würden in das Bild einer FSME passen. Dieser Patient konnte als völlig geheilt entlassen werden. Bei den Fällen mit gesicherter FSME wurde ein Patient völlig gesund, drei wiesen leicht neurologische Störungen auf.

Der zweite zu diskutierende fragliche Fall war eine 32jährige Gärtnerin, bei der vier Wochen nach Zeckenbiß mit nachfolgendem Erythema chronicum migrans unterhalb des rechten Knies eine Neuralgie des rechten Beines auftrat, die sich innerhalb von zwei Wochen bis in den Rücken fortsetzte, wobei Kopfschmerzen auftraten und sich ein Meningismus entwickelte. Die verlangsamte, depressiv verstimmte Patientin zeigte ausgeprägte cerebelläre Störungen. Das Gesamteiweiß war bei einer deutlichen Pleozytose von 692/3 Zellen auffällig auf 236 mg/dl erhöht, was mehr für ein Polyneuritissyndrom spricht. Eine serologische Untersuchung im Blut oder Liquor lag nicht vor. Die Patientin konnte mit leichten neurologischen Störungen entlassen werden.

Da bei ihr ein Erythema chronicum migrans auftrat, wäre als mögliche Differentialdiagnose zur FSME die Lyme-Krankheit zu betrachten, bei der als frühe Krankheitsmanifestation eine solche Hauterscheinung beschrieben wird. Später können neben einer seltenen kardiologischen Erkrankung neurologische Symptome bis hin zur Enzephalitis [16] oder eine Lyme-Arthritis mit akutem Beginn und intermittierendem Verlauf auftreten. Der Liquor zeigt eine lymphozytäre Pleozytose, verminderten Glucosegehalt und erhöhte Proteinwerte [12]. Als ätiologische Ursache dieser Lyme-Krankheit wurde die Annahme einer Spirochäteninfektion erwiesen, übertragen

durch Zecken oder Stechfliegen. Der Erreger kann immunserologisch nachgewiesen und damit gegen die durch Viren verursachte FSME abgegrenzt werden.

5 ZUSAMMENFASSUNG

In den Jahren 1979 - 1982 wurden an der neurologischen Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität 60 Patienten wegen lymphozytärer Meningoenzephalitis stationär behandelt. Diese primären, para- und postinfektiösen ME wurden anhand der Höhe ihrer Zellreaktionen in Gruppen eingeteilt. Folgende Parameter wurden gruppenspezifisch untersucht: Schweregrad, Alter, Geschlecht, Restitution, jahreszeitliches Verhalten; im Liquor Gesamtproteingehalt, Proteinfraktionen, Zellen und ihre Differenzierung. Das zeitliche Verhalten dieser Parameter wurde analysiert. Die Fälle mit gesicherter und fraglicher FSME sowie das Krankheitsbild eines Patienten mit gesicherter Cocksackie-B5-ME wurden gesondert dargestellt.

Bei den Ergebnissen dieser Untersuchungen fiel auf, daß alle Patienten bei Erkrankungsbeginn einen relativ niedrigen Anteil von 59 % Lymphozyten zeigten, der dann auf 75 % anstieg. Ein auffälliges Verhalten der Zellreaktionen wurde bei den parainfektiösen ME und bei der Gruppe der Patienten mit starker Pleozytose festgestellt. Bei fast allen Patienten war der Proteingehalt des Liquors anfangs erhöht, normalisierte sich aber bei den meisten Patienten nach 30 Tagen. Demgegenüber war zu diesem Zeitpunkt die Zellzahl noch bei 80 % der Patienten mäßig bis deutlich erhöht.
Patienten, bei denen im Laufe der Erkrankung Plasmazellen festgestellt wurden, hatten häufiger Psychosyndrome, schwere neurologische Ausfälle sowie leichte Vigilanzstörungen.

Es erkrankten mehr Männer als Frauen vorzugsweise im Alter von 21-40 Jahren. Als geheilt entlassen wurden 31 Patienten. 16 Patienten von 20, die mit leichten neurologischen Störungen entlassen wurden, hatten erhöhte γ-Globulinwerte. Vier Patienten zeigten schwere neurologische Störungen, bei einem Patienten ging die ME in ein Apallisches Syndrom über. Vier Patienten verstarben.

LITERATUR

1 Adams,R.
Victor,M.
Viral Infections of the Nervous System In:Laufer R.S. and Amstrong T.(Hersg.) Principles of Neurology,McGraw-Hill Company USA: 507-528 (1981)

2 Alberti,J.
Müller,W.K.
Schaltenbrand,G.
Die mitteleuropäischen Arbovirusinfektionen/Zusammenfassende Auswertung der Ergebnisse/In:Müller W.K. und Schaltenbrand G. (Hrsg)Arboviruserkrankungen des Nervensystems in Europa, Georg Thier Verlag Suttgart: 147-194

3 Autenrieth,W.
Neu,I.
Enzephalitis
Fortschritte der Medizin, 99.Jahrg. Nr.13: 451-456 (1981)

4 Bickerstaff,E.
Brain stem encephalitis
In: Vinken P.J. and Bruyn G.W. (Hrsg) Handbook of Neurology,North Holland Publishing Company Amsterdam NewYork Oxford, 34: 605-609 (1978)

5 Brainin,M.
Presslich,O.
Eichberger,G.
Friedman,A.
Markssteiner,A.
Maida,E.
Akute virale Enzephalitis mit primär psychotischer Symptomatik. Diagnose, Verlauf und Prognose.
Fortschr.Neurol.Psychat.,50:387-395 (1982)

6 Broser,F.
Topische und klinische Diagnostik neurologischer Krankheiten. Urban und Schwarzenberg München Wien Baltimore: 391-398,540-554 (1981)

7 Cervos-Navarro,J.
Matiar,H.
Zur Frage der intrathekalen Regulation und Genese der Liquorproteine.
Deutsch.Zeitschr. für Nervenheilkunde, 179: 614-638 (1959)

8 Conly,J.M.
Ronald, A.R.
Cerebrospinal Fluid as a Diagnostic Body Fluid. The American Journal of Medicine 75 (1b):102-108 (1983)

9 Flügel,K.A.
Prognose der Enzephalitiden und Meningitiden. Lebensversicherungsmedizin Heft 7:161-165 (1983)

10 Gosztonyi,G.
Acute haemorrhagic leucoencephalitis.
In: Vinken P.J. and Bruyn G.W. (Hrsg) Handbook of Clinical Neurology, North Holland Publishing Company Amsterdam NewYork Oxford, 34: 587-604 (1978)

11 Hallen,O. — Entzündliche Erkrankungen des Zentral nervensystems mit vorwiegend zerebral Symptomatik. Med.Welt Bd.28 Heft 11: 515-518 (1977)

12 Herzer,P.
Zöllner,N. — Durch Zecken übertragen: Die Lyme-Kra heit. Deutsches Ärzteblatt 81.Jhrg. Heft 23: 1859-1866 (1984)

13 Ho,M. — Acute viral encephalitis
In: Vinken P.J. and Bruyn G.W. (Hrsg.) Handbook of Neurology, North Holland Publishing Company Amsterdam NewYork Oxford, 34:63-73 (1978)

14 Iizuka,R. — Beitrag zur akuten diffusen lymphocy-tären Meningoencephalitis und Encepha lopathie. Archiv für Psychiatrie und Zeitschrift f.d. ges. Neurologie 206, 705-717 (1965)

15 Illis,L.S.
Gostling,J.V.T. — Herpes Simplex Encephalitis. Scientechnica Ltd. Bristol:6-52, 78-92 (1972)

16 Johnson,R.T. — Viral Infections of the Nervous Syste Raven Press New York, 37-155,159-202, 335-341 (1982)

17 Kennard, Ch.
Swash,M. — Acute Viral Encephalitis. Its Diagnos and Outcome. Brain, 104:129-148 (1981

18 Kim,E.
DeLand,H.
Montebello,J. — Sensitivity of Radionuclide Brain Sca and Computed Tomography in Early Dete tion of Viral Menigoencephalitis. Radiology 132:425 (1979)

19 Koskiniemi,M.
Vaheri,A.
Manninen,V.
Valtonen,S.
Ketonen,L.
Taskinen,E.
Sainio,K.
Karli,P.
Haltia,M. — Herpes Simplex Encephalitis. New Dia-gnostic and Clinical Features and Res of Therapy. Arch Neurol,37:763-767 (1

20 Lewis,A.J. — Mechanisms of Neurological Disease. Little, Brown and Company Boston:427- (1976)

21 Olischer,R.M.
Sayk,J.
Liquor-, insbesondere Zellbefunde bei Meningitiden. Fortschr.Neurol.Psychiat. 35, 9:453-473 (19)

22 Pelc,S.
DeMaertelaere,E.
Denolon-Reubens,R.
CSF Cytology of Acute Viral Meningitis and Meningoencephalitis. Eur.Neurol.20: 95-102 (1981)

23 Pommerer,B.
Pilz,P.
Harrer,G.
Transient global amnesia as a manifestation of Epstein-Barr virus encephalitis. J.Neurol, 229:125-127 (1983)

24 Reisner,H.
Scholz,H.
Summer,K.
Klinik und Epidemiologie der Arbovirus-erkrankungen. In: Müller,W.K. und Schaltenbrand G. Arboviruserkrankungen des Nervensystems in Europa Georg Thieme Verlag Stuttgart:232-242 (1975)

25 Schaltenbrand,G.
Die mitteleuropäischen Arbovirusinfektionen Klinik und neuropathologischen Befunde/In: Müller W.K. und Schaltenbrand G./Arboviruserkrankungen des Nervensystems in Europa Georg Thieme Verlag Stuttgart:147-194 (1975)

26 Schorre,W.
Die Infektionskrankheiten des Nervensystems. Urban und Schwarzenberg München Wien Baltimore: 63-78, 189-265 (1979)

27 Smith,H.
Acute viral encephalitis. British Medical Journal, 283:935-936 (1981)

LEBENSLAUF

Geboren am 22. Oktober 1947 in Hof i. Bayern

1965	Abitur
1965 - 1970	Ausbildung zur Ingenieurassistentin
1971 - 1974	Programmiererin
Mai 1974	Beginn des Medizinstudiums an der LMU München
November 1982	Drittes ärztliches Staatsexamen

Familienstand: verheiratet, ein Kind